

# ANALES

DE LA

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



*Pedacio Dioscórides Anazarbeo, acerca de la Materia Medicinal  
y de los Venenos Mortíferos.  
Traducido por Andrés Laguna, 1955*

AÑO 2018

Vol. 93. Diciembre de 2019



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



**2018**

MURCIA, DICIEMBRE DE 2019

*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](http://www.ramemur.com)

*Portada:*

Pedacio Dioscórides Anazarbeo, acerca de la Materia Medicinal y de los Venenos Mortíferos.  
Traducido por Andrés Laguna, 1555.

*I.S.S.N.:*

1132-4929

*Depósito Legal:*

MU-251-1964

*Realización y producción:*

Juana Alegría García  
[juanialegrigarcia@gmail.com](mailto:juanialegrigarcia@gmail.com)



*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 2018

■ Sesión Apertura del Curso 2018 .....	31
■ Memoria del Curso 2018 .....	33
■ Discurso doctrinal ‘La medicina nuclear en la Región de Murcia. Estado actual y futuro inmediato’ por D. José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo .....	37
■ Palabras Presidente en el Acto Inauguración Curso 2018 .....	69

## III. ACADÉMICOS NUMERARIOS

■ <b>Rafael Pacheco Guevara</b> .....	75
– Rafael Pacheco Guevara: ‘Hacia la competencia médica desde las evidencias científicas y los valores éticos’ .....	77
– Discurso de contestación: D. Tomás Vicente Vera .....	93
■ <b>Gumersindo González Díaz</b> .....	99
– Gumersindo González Díaz: ‘La revolución de la Ventilación no invasiva en las Unidades de Cuidados Intensivos’ .....	101
– Discurso de contestación: D. Ginés Madrid García .....	129
– Palabras de clausura: D. Manuel Clavel-Sainz Nolla .....	137

## IV. ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

■ <b>María Isabel García Gómez</b> .....	141
– María Isabel García Gómez: ‘Locura entre Rejas’ .....	143

- **Marcelino Méndez Martínez** ..... 165
  - Discurso de presentación por D. Tomás Vicente Vera ..... 167
  - Marcelino Méndez Martínez: ‘La Medicina y el Arte’ ..... 171
- **Cayetano Pérez Gómez** ..... 205
  - Discurso de presentación por D. Carlos Ferrándiz Araujo..... 207
  - Cayetano Pérez Gómez: ‘Las Revistas de Higiene en la Región de Murcia (1904-1906)’ ..... 211
- **Ana Adela Ramírez Boscá** ..... 229
  - Discurso de presentación por D. Tomás Vicente Vera ..... 231
  - Ana Adela Ramírez Boscá: ‘La piel como tarjeta de visita: espejo de las emociones y de la identidad’ ..... 235
- **Jorge Antonio Martínez Escribano** ..... 277
  - Discurso de presentación por D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López ..... 279
  - Jorge Antonio Martínez Escribano: ‘Dermatología: de la ciencia al arte. La piel como expresión de enfermedad y de belleza’ ..... 285
- **Bartolomé García Pérez** ..... 303
  - Discurso de presentación por D. Francisco Toledo Romero ..... 305
  - Bartolomé García Pérez: ‘Ojo clínico: Sabiduría práctica (PHRONESIS)’ ..... 311

## V. MESAS REDONDAS

- **Enfermedad cardiovascular. Sus comienzos en la edad pediátrica** ..... 345
  - D<sup>a</sup>. Isabel Hernández García: ‘Disfunción endotelial. Acudiendo a las bases del conocimiento de la enfermedad’ ..... 347
  - D. Vicente Bosch Giménez: ‘Influencia del crecimiento fetal y posnatal en la programación de la enfermedad del adulto’ ..... 349
  - D. José Pastor Rosado: ‘Síndrome metabólico en el niño y el adolescente’ ..... 353
- **Avances en la investigación del Riesgo Cardiovascular**..... 355
  - D. Mariano Leal Hernández: ‘Menopausia y Riesgo Cardiovascular’ ..... 359
- **Gestación subrogada: aspectos éticos, médicos y jurídicos**..... 369
  - D. Mariano Paternoster: ‘La Maternidad subrogada desde la perspectiva del Consejo de Europa ABSTRACT’ ..... 371
- **IMIB-Arrixaca (Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria) ¿Qué es y hacia dónde va?** ..... 373
- **Grupo MiBioPath de la Cátedra de Microbiota humana y enfermedades infecciosas** .. 377
  - D. Vicente Navarro López ‘Presentación del Grupo MiBioPath’ ..... 379

- D. Pedro Sánchez Pellicer y D. Vicente Navarro López ‘Estudio descriptivo de la microbiota intestinal de pacientes con infección de *C. Difficile* e individuos portadores de *C. Difficile*’ ..... 381
- D<sup>a</sup>. Beatriz Ruzafa Costas y D. Vicente Navarro López ‘Uso de probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica’ ..... 385
- D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Ángeles Méndez Miralles y D. Vicente Navarro López ‘La microbiota como marcador predictor de la respuesta al tratamiento en la esclerosis múltiple’ ..... 389

## VI. CICLOS TEMÁTICOS

- **La Medicina en la pintura** ..... 395
  - D. Vicente Vicente Ortega
- **Antibióticos Vs bacterias, amistades peligrosas.**
  - El tratamiento antibiótico en la encrucijada**..... 403
    - D. Manuel Clavel-Sainz Nolla: Presentación Dr. Daniel López Serrano ..... 407
    - D. Daniel López Serrano: ‘Desestabilización de los microdominios de membrana bacterianos inhibe la resistencia a antibióticos en MRSA’ ..... 408
    - D<sup>a</sup>. Genoveva Yagüe Guirao: ‘Resistencia bacteriana en la Región de Murcia’ ..... 409
    - D<sup>a</sup>. Ana Menasalvas Ruiz: ‘Antibióticos en la edad pediátrica’ ..... 411
    - D<sup>a</sup>. Elisa García Vázquez: ‘Los antibióticos en el ámbito hospitalario’ ..... 413
    - D. Arturo Anadón Navarro: ‘Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos’ ..... 415
    - D. Francisco Javier Sidrach de Cardona: Programa oficial control de antibacterianos en producción primaria ..... 429
    - D<sup>a</sup>. María Inés Villa López: ‘Líneas de trabajo sobre resistencias a antimicrobianos. Actuaciones en el S.S.A.Z. 2016-2017’ ..... 433
    - D. Guillermo Ramis Vidal: ‘Uso racional de antibióticos: Vacunemos’ ..... 435
    - D<sup>a</sup>. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga: ‘El Plan Nacional de resistencia a los antibióticos’ ..... 438
    - D. César Nebot Monferrer: ‘La lucha contra la resistencia bacteriana y el papel de la farmacia comunitaria’ ..... 439
    - D<sup>a</sup>. Rosa María Blázquez Garrido: ‘Epidemiología. Bacterias resistentes. Estrategias de prevención’ ..... 440
    - D<sup>a</sup> María Dolores Nájera Pérez: ‘Seguimiento antibiótico en el Hospital’ ..... 441
- **Centenario de la Gripe Española (1918-2018)** ..... 443
  - D. Fernando López Azorín: ‘La gripe y la farmacia: un camino conjunto’ ..... 447

## VII. CONFERENCIAS

- **50 Años de trasplante cardíaco** ..... 467
  - D. Ramón Arcas Meca

## VIII. SESIONES INTERNACIONALES

- XV Conmemoración de la Semana del Cerebro en Murcia 2018..... 479
- Mesa Redonda sobre Inmunología y Cáncer  
*Día Mundial de la Inmunología* ..... 485
- Mesa Redonda sobre La fibromialgia y su enfoque multidisciplinar  
*Día Internacional de la Fibromialgia* ..... 489
  - D. Carmelo Tornero Ramos: ‘Fibromialgia: Tratamiento, pronóstico y evolución’ ..... 491
  - D<sup>a</sup>. Lorena Belmonte García: ‘Abordaje psicológico de la fibromialgia’ ..... 495
- Sigo siendo yo. *Día Mundial del Alzheimer*  
Prevenir la fragilidad. *Día Mundial de las Personas Mayores*..... 497

## IX. MEDALLA DE ORO

- D. Diego Lorenzo Sáez: ‘El Cooperativismo Sanitario  
y la Gestión de ASISA en la Región de Murcia’ ..... 503

## X. LA ACADEMIA EN LA HISTORIA

- ‘Sobre la aplicación de la pasta sulfo-azafranada para la curación del Cáncer’  
D. José Meseguer Huertos - 1856 ..... 513

## XI. OTRAS SESIONES ACADÉMICAS Y CURSOS

- Hipnosis Clínica en la práctica. XXXV Edición de los Cursos de Verano..... 529
  - D<sup>a</sup>. Lorena Belmonte García, D<sup>a</sup>. María Luz Padilla del Rey  
y Mariángeles Carrillo Córdoba: ‘Conclusiones’ ..... 532

## XII. ACTOS SOLEMNES

- Reunión de las Reales Academias de la Región de Murcia ..... 535
- Nueva Junta de Gobierno de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia ..... 537

## XIII. RESUMEN DE PREMIOS

- Premios Real Academia de Medicina, edición 2018 ..... 541
- D. Pedro P. Medina Vico: ‘Los microARNs en el desarrollo tumoral’ ..... 543

- D<sup>a</sup>. María Pilar Pecci Lloret: ‘Potencialidad de la fibrina de seda como scaffold para reparación y regeneración pulpar’ ..... 571

#### XIV BIBLIOTECA

- D. José López González: ‘Nuevo tesoro de Medicina, sacado de los Aphorismos de la Charidad, según la práctica de muchos Enfermeros Capuchinos, así Españoles como Italianos’ de Fray Gil de Villalón (1731) ..... 595
- Relación de libros recibidos en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia durante el año 2018’ ..... 599

XV. ÍNDICE DE MATERIAS ..... 603

XVI. ÍNDICE DE AUTORES ..... 609



# 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:**

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**

<b>Nº</b>	<b>NOMBRE Y DIRECCIÓN</b>	<b>FECHA DE INGRESO</b>	<b>MEDALLA NÚMERO</b>
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 2019)

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 de 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 del Grado de Medicina en la Universidad Católica San Antonio de Murcia, correspondiente al curso 2018-2019.

# Premios de Investigación (Edición año 2019)

## 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 **31 de octubre de 2019**.
8. La resolución del premio se llevará a cabo en el mes de diciembre de 2019, 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 2020. 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 2018**



# Sesión de Apertura del Curso 2018



Acto de Inauguración del Curso 2018.

En Murcia siendo las 19,30 horas del día 1 de febrero del año 2018, se reunió esta Real Academia en Sesión Extraordinaria y Solemne, para celebrar el acto de apertura del Curso Académico del año 2018.

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, Ilmo. Sr. D. Juan Monzó Director General de Universidades e Investigación, Ilmo. Sr. D. José Carlos Vicente, Director General de Salud Pública y Adicciones 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 Montoya, Presidenta del Colegio de Médicos de la región de Murcia, D. Óscar Castro Reino, Presidente del Colegio de Odontólogos, Vicerrectora de Investigación de la UCAM, Ilma. Sra. Dña. Estrella Núñez y Vicerrector de Investigación de la UMU, Ilmo. Sr. D. Antonio J. García.

Los Directores de las Reales Academias de

Alfonso X el Sabio, Farmacia de la Región de Murcia y miembros de la Academia de Ciencias Veterinarias de esta Región.

También nos acompañaron, Ilmo. Sr. D. Felipe Coello, Concejal de Salud y Deportes del Ayto. de Murcia, Ilmo. Sr. D. Rafael González Tovar, Diputado por PSOE, Ilmo. Sr. D. Domingo Coronado, Diputado por PP, Ilma. Sra. Dña. M<sup>a</sup> Dolores Bolarin, Diputada al Congreso por PP, Excmo. Sr. D. Juan Sevilla, Comandante Enfermero de la Base Aérea de Alcantarilla y el Ilmo. Sr. D. Enrique Ayuso, Secretario Gral. Fundación Hefame.

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 2018.

En lugar preferente del estrado tomaron asiento los Académicos Numerarios, Ilmos. y Excmos. Sres. D. Enrique Viviente López, Antonio Martínez Hernández, M<sup>a</sup> Trinidad Herrero Ezquerro, Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, M<sup>a</sup> del Carmen Sánchez, Francisco Ayala, Juan E. Pereñiguez y Juan A. Ruipérez.

En la primera fila se sentaron los Acadé-

nicos, Excmo. Sr. D. Félix López Hueso, Francisco Toledo, M<sup>a</sup> Rocío Álvarez, M<sup>a</sup> Luisa Laorden, Carlos Sprekelsen, Juan J. Parrilla, Pedro Martínez y Francisco Victoria.

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 2017.

A continuación se dio la palabra al Ilmo. Sr. D. José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo, Académico de Número para dar lectura al Discurso Doctrinal que por riguroso orden le correspondía sobre “*La medicina nuclear en la Región de Murcia; estado actual y futuro inmediato*”. 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 2017.

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 2018 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

A continuación fue levantada la Sesión

# Memoria del Curso 2018\*

❁ **M<sup>a</sup> Carmen Sánchez Álvarez** ❁

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

La Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, durante el año 2018 tuvo todo el año una importante actividad académica que vamos a clasificar en varios apartados.

- Apartado de gastos de personal y funcionamiento de la Academia.
- Ingreso de nuevos Académicos Correspondientes.
- Ingreso de Académicos de Número.
- Celebración de Mesas Redondas.
- Ciclos de Jóvenes Investigadores de la Región de Murcia.
- Entrega de la Medalla de Oro de la Real Academia.
- Celebración anual de la Semana del Cerebro.
- Ciclo de Medicina en la pintura.

La mayor parte de la subvención que la Real Academia de Medicina y Cirugía recibe de la Consejería de Empleo, Universidades, Empresa y Medio Ambiente, se utiliza para el funcionamiento de la Academia, dícese, una empleada, nómina, seguros sociales, gestoría, teléfono e internet, limpieza, envío correspondencia, mantenimiento, etc.

---

\* 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 22 de febrero de 2019.



D. M<sup>a</sup> Carmen Sánchez Álvarez, durante la lectura de la Memoria 2018.

La Real Academia empieza su camino con el Acto Solemne de Inicio de Actividades del Curso 2018, en el que se lee la Memoria del año anterior, por el Ilmo/a. Secretario/a General, a continuación se lee el Discurso Doctrinal, que por riguroso orden de escalafón, le corresponde a un Académico de Número. En el año 2018 le correspondía al Ilmo. Sr. D. José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo y que se refirió a *La medicina nuclear en la Región de Murcia; estado actual y futuro inmediato*.

## Académicos Correspondientes

En el primer apartado, se encuentra el ingreso en la Academia de seis nuevos Académicos Correspondientes, que pasan a formar parte

del cuadro de Académicos especialistas que tiene la Academia.

1. D<sup>a</sup> **María Isabel García Gómez**, es Facultativa de Instituciones Penitenciarias y disertó sobre *Locura entre rejas*, ingresó el día 8 de febrero de 2018. Fue presentada por D<sup>a</sup> María-Trinidad Herrero Ezquerro, Académica de Número.
2. **D. Marcelino Méndez Martínez**, es Cirujano General y de Aparato Digestivo, habló sobre *La medicina y el arte*, ingresó el día 20 de febrero de 2018. Siendo presentado por el Académico de Número, D. Tomás Vicente Vera.
3. **D. Cayetano Pérez Gómez**, Doctor en Farmacia y nos habló de *Las revistas de higiene en la Región de Murcia (1904-1906)*, ingresó el día 5 de marzo de 2018.
4. D<sup>a</sup> **Ana Ramírez Boscá**, Doctora en Medicina, Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, su discurso *La piel como tarjeta de visita*, ingresó el día 20 de marzo de 2018.
5. **D. Jorge Martínez Escribano**, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, su discurso *Dermatología: de la ciencia al arte. La piel como expresión de enfermedad y de belleza*, ingresó el día 21 de junio de 2018.
6. **D. Bartolomé García Pérez**, Doctor en Medicina, Especialista en Medicina Interna, su discurso versó sobre *El ojo clínico, ¿Arte o ciencia?*, ingresó el día 20 de diciembre de 2018.

### Académicos Numerarios

Durante el año 2018, ingresaron en la Academia dos Académicos de Número, que cubrían

dos vacantes que tenía la Institución desde hace algún tiempo.

1. La primera le correspondía al **Ilmo. Sr. D. Rafael Pacheco Guevara**, Especialista en Medicina Legal y Ética Médica, cuyo discurso se centró en *Hacia la competencia médica desde las evidencias científicas y los valores éticos*. Ingresó el día 26 de abril.
2. La segunda era para el **Ilmo. Sr. D. Gumersindo González Díaz**, Especialista en Medicina Interna y Medicina Intensiva. Su discurso *La revolución de la ventilación no invasiva en las unidades de cuidados intensivos*. Ingresó el día 31 de mayo.

### Mesas Redondas

El siguiente apartado está dedicado a las Mesas Redondas, en las que se abordan diferentes temas de actualidad.

- Día 19 de junio. Mesa redonda "*Enfermedad cardiovascular. Sus comienzos en la edad pediátrica*", . Se celebró en el salón de actos de la Fundación Caja Mediterráneo, que lo cedió desinteresadamente.  
Ponentes:  
**Dra. Isabel Hernández García.**  
**Dr. Vicente Bosch Giménez.**  
**Dr. José Pardo Rosado.**
- Día 22 de septiembre se organizó la 8<sup>a</sup> Sesión del Ciclo de Investigadores de la Región de Murcia en colaboración con la Universidad Católica San Antonio de Murcia, a cargo del Grupo de Investigación de la Ucam, con la mesa redonda "*Avances en la investigación del Riesgo Cardiovascular*"  
Ponentes:  
**Dr. José Abellán Abellán.**  
**Dr. Mariano Leal Hernández.**  
**Dr. Enrique Ortín Ortín.**  
**Dra. Silvia Montoro García**

- Día 9 de octubre se celebró la mesa redonda "*Gestión subrogada: aspectos éticos, médicos y jurídicos*". Se organizó en colaboración con el Il. Colegio Oficial de Abogados de Murcia y el Centro de Estudios en Bioderecho de la Universidad de Murcia, fue moderada por Prof. D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz. Ponentes:

**D. Mariano Paternoster.**

**D. Juan Antonio Fernández Campos.**

- Día 22 de noviembre tuvo lugar 10<sup>a</sup> Sesión del Ciclo de Investigadores de la Región de Murcia "*IMIB-Arrixaca (Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria) ¿Qué es y hacia dónde va?*". Dicha mesa redonda fue moderada por D. Pascual Parrilla Paricio.

Ponentes:

**D. Pablo Ramírez Romero.**

**D. José Luis Alonso Romero.**

**D. Pablo Pelegrín Vivancos.**

- Día 28 de noviembre en la 11<sup>a</sup> Sesión del Ciclo de Investigadores de la Región de Murcia y en colaboración con la Universidad Católica San Antonio de Murcia, se celebró la sesión "*Grupo MiBio-Path de la Cátedra de Microbiota humana y enfermedades infecciosas*". Moderada por D. Vicente Navarro López

Ponentes:

**D. Vicente Navarro López.**

**D. Pedro Sánchez Pellicer.**

**D<sup>a</sup>. Beatriz Ruzafa Costas.**

**D<sup>a</sup>. María Ángeles Méndez Miralles.**

## Ciclos Temáticos

Se han realizado durante el año diferentes ciclos temáticos dentro de las actividades de la Real Academia.

- La Academia organizó el ciclo "*La medicina en la pintura*", el segundo miércoles de cada mes, abordando a través de los

cuadros las patologías médicas. Fueron impartidas por el Dr. Vicente Vicente Ortega, Catedrático Jubilado de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

A lo largo de seis sesiones se fueron presentando diferentes patologías, expresadas en la pintura, desde el Diagnóstico, Patología congénita, genética y hereditaria, Patología metabólica y degenerativa, Patología vascular hasta la Patología Inflamatoria, al tiempo que se hacía un repaso histórico de los autores.

- El 22, 29 de mayo y el 12 de junio se celebró el Ciclo conmemorativo del 90<sup>o</sup> Aniversario del Descubrimiento de la Penicilina por Alexander Fleming, organizado conjuntamente con la Academia de Farmacia y Ciencias Veterinaria de la Región de Murcia.

La primera mesa trató "*Domesticar superbacterias para combatir infecciones resistentes a antibióticos*", el día 29 de mayo se celebró la segunda sesión del ciclo "*Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos*" y para finalizar el ciclo con "*El Plan Nacional de resistencia a los antibióticos*".

- Los días 15, 19 y 26 de noviembre así como el 10 de diciembre se celebró junto con las Academias de Santa María de España de Farmacia y de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia, el ciclo conmemorativo "*Centenario de la Gripe Española (1918-2018)*". Participando D. Luis Miguel Pérez Adán, D. Enrique Viciente López, D. David C. de la Fe Rodríguez y D. Fernando López Azorín.

## Conferencias y sesiones internacionales

- El 6 de junio tuvo lugar, en conmemoración del 50 Aniversario del primer trasplante cardíaco en la Región de Murcia, una conferencia por el Excmo. Sr. D.

Ramón Arcas Meca, Cirujano Cardiovascular y Académico de Honor de esta Institución. En ella hizo un repaso histórico del primer trasplante de corazón efectuado por el Dr. Barnard y los posteriores celebrados en España y la Región de Murcia, contado por el autor de algunos de ellos.

- La Real Academia de Medicina y Cirugía y la Universidad Internacional del Mar (Campus Mare Nostrum), el pasado 17 y 18 de septiembre celebramos la XXXV Edición de los Cursos de Verano "*Hipnosis Clínica en la práctica*". Interviniendo D<sup>a</sup>. Lorena Belmonte García, D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Ángeles Carrillo Córdoba y D<sup>a</sup>. María Luz Padilla del Rey

Nuestra Academia ha venido colaborando en la conmemoración de diversas fechas claves a nivel internacional.

- Durante la segunda semana del mes de marzo se celebra en todo el mundo la **Semana del Cerebro**. Así entre los días 8 al 16 de marzo celebramos la "*XV Conmemoración de la Semana del Cerebro en Murcia 2018*" con el título "*Cerebro, mente y conexiones*", esta edición estuvo patrocinada por la Fundación Cajamurcia. Interviniendo muchos profesionales, psiquiatras, psicólogos, neurólogos, cuidados intensivos, etc.
- El 25 de abril se conmemoró el **Día Mundial de la Inmunología - "Inmunología y Cáncer"**, donde participaron: Dra. María Dolores Martínez Hernández, Dr. Jerónimo Martínez García, Dr. Manel Juan Otero, Dr. Victoriano Mule-ro Méndez y D. Alfredo Minguela Puras, el cual actuó también como moderador.
- En conmemoración del **Día Internacional de la Fibromialgia**, el 14 de mayo se celebró "*La fibromialgia y su enfoque*

*multidisciplinar*". Se organizó en colaboración con la Coordinadora de Fibromialgia y Fatiga Crónica de la Región de Murcia. Tuvo lugar en la Fundación Caja Mediterráneo. Actuaron como ponentes Dr. Carmelo Tornero Ramos, Dra. Lorena Belmonte García, Dr. José Ramón García Molina y Dr. Francisco Javier Hidalgo Tallón, moderador Dr. Manuel Clavel-Sainz Nolla.

- El 20 de septiembre se celebró el **Día Mundial de la enfermedad de Alzheimer "Sigo siendo yo"** y los días del 1 al 3 de octubre el **Día Mundial de las Personas Mayores "Prevenir la fragilidad"**.

### Medalla de Oro

Un acontecimiento importante se celebró el día 3 de mayo al entregar la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, su **Medalla de Oro** al Excmo. Sr. D. **Diego Lorenzo Sáez**, Delegado Médico Provincial de ASISA en Murcia y Vicepresidente Nacional, por sus méritos personales al frente de dicha Cooperativa. Su discurso "*El Cooperativismo Sanitario y la Gestión de ASISA en la Región de Murcia*".



# La medicina nuclear en la Región de Murcia. Estado actual y futuro inmediato

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

La Medicina Nuclear ha sido y es una Especialidad en continua evolución desde sus comienzos allá por los años 30 del siglo XX. Repito, de mi discurso de ingreso, un breve resumen de sus inicios:

*“Se puede considerar como origen de la Especialidad, en tanto que forma parte de la Radiología, el descubrimiento, en 1895, de los rayos X por Wilhelm Röntgen y un año después el de la radioactividad del uranio por Henri Becquerel. Estos hitos científicos fueron seguidos por la separación del polonio y el radio, en 1898, gracias a los trabajos de Pierre Curie y María Sklodowska, dando lugar al conocimiento de la radioactividad natural”.*

El concepto de isotopía fue introducido en 1913, por Frederick Soddy quien, junto con Ernest Rutherford, descubre los cambios de los elementos químicos debidos a la desintegración nuclear. En 1919 Rutherford demuestra la existencia de las radiaciones corpusculares y electromagnéticas y, sirviéndose de partículas alfa, pudo obtener transmutaciones artificiales.



D. José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo durante la lectura del discurso de inauguración del curso 2018 de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

Diez años después se desarrolla la técnica de los trazadores, moléculas que unidas a un radionúclido las hace detectables, al emitir la

radiación del radioisótopo que las “marca”, con lo que se puede estudiar su paso por el organismo, conocer su distribución biológica, su concentración en distintas estructuras orgánicas y su eliminación por los distintos emuntorios. El primero en experimentar con ellos fue George von Hevesy, que bebió un vaso de agua marcada con deuterio y controló su eliminación por la presencia de dicho elemento en la orina. Es de justicia recordar a Claude Bernard que en el siglo XIX ya manifestaba que los procesos fisiológicos no se sabrían bien *“hasta que se pudiera seguir paso a paso una molécula de carbono o de nitrógeno, inyectado en los vasos sanguíneos de un animal de experimentación”*.

O sea que hacia 1930 se considera que quedó establecida la Especialidad.

Los hallazgos de la Radioquímica o Radiofarmacia y el enorme desarrollo tecnológico propiciaron que las técnicas médico-nucleares fueran protagonistas en el estudio de diversas patologías. Pero los avances de la Medicina han sido tan espectaculares que facilitaron el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas que desplazaban una y otra vez a las de la Medicina Nuclear. Les expongo varios ejemplos. Uno de ellos es el estudio morfofuncional de la glándula tiroides mediante la medida de la captación tiroidea de  $^{131}\text{I}$  y la posterior gammagrafía para ver su distribución intratiroides. Años después, la determinación de hormonas tiroideas y de la TSH motivó que pasase al olvido el estudio citado. La gammagrafía tiroidea comenzó a realizarse con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  para más tarde tener una demanda relativa ante el empuje, la eficacia y la ausencia de riesgo de las exploraciones ecográficas que unidas a las determinaciones plasmática de hormonas  $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$  y TSH probaron su eficacia. O es el caso del estudio funcional y Gammagráfico de hígado tras la inyección de  $^{198}\text{Au}$  coloidal y de Rosa de Bengala marcado con  $^{131}\text{I}$ . Eran exploraciones muy solicitadas hasta que el desarrollo de la Ecografía hepatobiliar tuvo tales resultados que las médico-nucleares comentadas pasaron a la histo-

ria. Más recientemente es lo que ocurrió con los estudios de neoplasias mamarias mediante gammagrafía tras inyección de Isonitrosos marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (MIBI) muy demandada, pero la aparición de la ecografía tridimensional y la mamografía, más útiles, han motivado su desuso. O los estudios de perfusión miocárdica, mediante la inyección de  $^{201}\text{Tl}$  o, poco después, con moléculas de Isonitrosos, como MIBI o TETROFOSMIN, marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y Gammacámaras SPECT. Este estudio de gran prevalencia durante más de dos décadas se ha comprobado que poco a poco disminuye su demanda ante el empuje de los estudios de TAC multicorte o los de Cardioresonancia con estrés farmacológico. Para satisfacción de la Medicina Nuclear debo expresar que tenemos pruebas diagnósticas que después de cuarenta o cincuenta años siguen teniendo una prevalencia similar a la que tuvieron en los comienzos de su utilización. Es el caso de la Gammagrafía ósea o del Renograma isotópico.

Pero nuestra Medicina Nuclear siguió y sigue evolucionando gracias al empuje de la investigación de nuevos trazadores, marcados con isótopos radioactivos de vida media cada vez más corta y equipos con mayores resolución espacial al acoplarse las Gammacámaras SPECT al TAC y, sobre todo, con la aparición del PET y del PET-TAC.

Estas reflexiones sobre los cambios y la evolución de la Medicina Nuclear me permiten recordar que, en marzo de 2003, se estaban dando los primeros pasos para crear un Centro PET en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (en adelante HUVA), Centro que fue inaugurado el 21 de junio de 2006. Y a propósito de la fecha deseo comentar que este mismo año de 2006 el Hospital Marqués de Valdecilla, de Santander, inauguró como nosotros una Unidad PET-TAC, pero con la gran diferencia de que también se instaló un Ciclotrón. Todos pensarán que la familia Botín no sería ajena a esta gran innovación tecnológica, y es cierto, la Fundación Botín donó al citado Hospital tan formidable

instalación. En Murcia tuvimos que esperar a 2017. ¿En qué falla nuestra Región?

En el planteamiento estructural de mi discurso, considero necesario exponer qué equipamiento teníamos, en el año 2003, en el único Servicio de Medicina Nuclear de nuestra Comunidad Autónoma y que actividad asistencial se realizaba.

### Equipamiento 2003 Medicina Nuclear

- Una Gammacámara marca SOPHA instalada en 1995. ¡22 años y hoy continua!



- Una Gammacámara PHILIPS instalada en 2002. ¡15 años y hoy continua!



- Un sistema para detección de ganglio centinela.
- Laboratorio Radioinmunoanálisis (RIA).

- Habitaciones radioprotegidas para la Terapia con Radionúclidos.

Con este equipamiento se atendía, con mucha dificultad y demora realmente inasumible, la demanda asistencial. Expongo los datos asistenciales en forma resumida:

Se exploraron 6.366 pacientes con diversos estudios gammagráficos. Se trataron 86 pacientes con radioisótopos en forma ambulatoria, sin necesidad de ingreso hospitalario. Se trataron 106 pacientes con <sup>131</sup>Iodo que requirieron ingreso en habitaciones especiales y se realizaron 36.639 determinaciones analíticas diversos por Radioinmunoanálisis (RIA).

Una reflexión. El Servicio de MN del HUVA se puso en marcha el año 1977. Desde su inauguración, con dependencia del Instituto Nacional de Previsión (INP), y poco después del Instituto Nacional de la Salud (INSA-LUD), tuvimos estos equipamientos: inicialmente de PICKER; mediados los 80' de la marca ELSCINT y mediados los 90' SOPHA y PHILIPS. Cambios de marca icada ocho años! La Comunidad asumió las competencias del INSALUD en diciembre de 2001. Desde entonces a la fecha las novedades han sido: 2006 un PET-TAC; 2008 una Gammacámara SPECT-TAC; 2010 se inaugura el Servicio de MN del Hospital Santa Lucía, cuya dotación es Una Gammacámara SPECT-TC y UN PT-TAC; ya en 2017 se recambia el PET-TAC de 2006. Poca inversión parece para millón y medio de habitantes: dos gammacámaras y dos PET.

De 2003 a 2006 sufrí frustración y desilusión pues el único Servicio de MN la Región de Murcia, languidecía, no llegaban nuevos equipos. Fueron tres largos años con desanimo creciente, hasta que se instaló un PET-TAC el 21 de junio de 2006. La decisión jerárquica de no iniciar su utilización hasta el mes de octubre precipitó mi retiro voluntario. Este equipo estuvo operativo desde octubre de 2006 hasta el mes de abril de 2017.



Equipo de Medicina Nuclear año 2006



Inauguración PET-TAC, 21 junio 2006



Gammacámara SPECT-TAC General Electric

Posteriormente y siendo ya jefa del Servicio de Medicina Nuclear la Dra. María Antonia Claver Valderas, se adquirió una nueva Gammacámara, ya modelo SPECT-TAC, que instalada en 2008 continúa hoy funcionando. De esta forma, con el PET-TAC y la SPECT-TAC volvía nuestro Servicio de Medicina Nuclear a un nivel parecido al que tuvo durante tantos

años, en los que nuestro Servicio ocupó un puesto entre los diez mejores de España.

Les expongo ahora, en forma resumida, los datos asistenciales de varios años después:

#### GAMMAGRAFÍAS PET-TAC

Año 2013:	9.125 pacientes	3.335 pacientes
Año 2014:	8.350 pacientes	3.389 pacientes
Año 2015:	7.626 pacientes	3.208 pacientes*
Año 2016:	8.128 pacientes	3.449 pacientes
Año 2017:	6.417 pacientes	3.101 pacientes**

\* estuvo dos meses cerrado.

\*\* a 30 de noviembre de 2017.

La puesta en marcha, el año 2010, del nuevo Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena, hizo que la mejora asistencial fuese significativa. No obstante, se observa una demanda decreciente en gammagrafías y creciente en estudios PET-TAC.



## Equipamiento año 2010 del Servicio de MN del Hospital Santa Lucía



Gammacámara SPECT-TAC



PET-CT, ambos equipos Siemens

Una sonda detectora de Ganglio Centinela



Minigammacámara portátil, Sentinella, para Radiocirugía

Con este equipamiento se obtuvieron estos datos asistenciales en 2016:

- Estudios con Gammacámara-SPECT: 2.025 pacientes.
- Estudios con PET-TAC: 2.425 pacientes.
- Terapéutica ambulatoria: 47 pacientes con hipertiroidismo.

Con lo expuesto concluyo el análisis de la dotación instrumental en nuestra Región, con la salvedad de que en abril de 2017 se sustituyó el equipo PET-TAC del HUVA por otro modernísimo PET-TAC.



La Arrixaca se despide del antiguo PET-TAC



Nuevo PET-TAC, junio 2017

Por último, en junio de 2017, se inauguró un Ciclotrón que permite y permitirá realizar nuevas exploraciones y que dará gran apoyo a la investigación básica, situando nuestro Centro Hospitalario entre los primeros de España



Ciclotrón para Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Descrita la situación actual paso a exponer las necesidades y exigencias actuales y para un futuro inmediato. Es evidente que la puesta en marcha del Servicio de MN en Cartagena permitió aliviar la presión asistencial, pero

no deja de ser una realidad dolorosa el que se mantengan, en el H.U.V.A., dos equipos tan obsoletos como las Gammacámaras Sopha y Philips Sky Light, con 22 y 16 años de uso, respectivamente, siendo una exigencia su sustitución inmediata. Esta inquietud la percibo tanto en la jefa del Servicio de Medicina Nuclear de referencia en nuestra Comunidad Autónoma como en sus colaboradores. Me refiero a la Dra. María Antonia Claver Valderas y a mis compañeros de Especialidad.

Y es que a partir de 2006 se ha producido un incremento considerable en la demanda de diagnósticos de Patología Oncológica condicionando la estructura y la orientación de los Servicios de Medicina Nuclear, cambios que debe conocer la Consejería de Salud y el Servicio Murciano de Salud. En idéntico sentido van las indicaciones y los consejos de la propia Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM), como lo sugieren dos publicaciones al amparo de dicha Sociedad científica: *los datos de Alta Tecnología (AT) 2014 y el Nomenclátor 2017*.

## Datos de Alta Tecnología

Los datos de la base instalada de la alta tecnología (AT) en Medicina Nuclear en España (tomografía por emisión de positrones [PET] y gammacámaras [tomógrafo por emisión de fotón único-SPECT-]), son poco conocidos o equívocos y no existe ninguna publicación en este sentido desde 2001. Por otra parte, son datos muy demandados por los médicos nucleares y la Administración Pública, por lo que desde el Comité Ejecutivo la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM) se planteó conocer la situación actual del equipamiento PET y SPECT en nuestro país con los objetivos fundamentales de conocer la distribución nacional y la antigüedad de la AT. Para obtener estos datos se solicitó a las empresas General Electric, Siemens y Philips su colaboración para cumplimentar los datos, dado que son las únicas

que fabrican, comercializan y distribuyen en España gammacámaras y PET. Los datos que cumplimentaron son muy concretos, libres de interpretación y cumplen con la confidencialidad exigida de los datos aportados.

En el citado artículo se muestran los datos por comunidades autónomas (CC. AA.) de los equipos instalados a 31 de diciembre de 2013. Por otra parte, está en proceso de recepción y análisis una encuesta enviada a los presidentes de las sociedades autonómicas y a los servicios de medicina nuclear allí donde no existe sociedad autonómica en su región, mediante la cual se obtendrán datos globales de personal, docencia, radiofarmacias, número de habitaciones para terapia metabólica, número de exploraciones totales y por órgano, sistemas y gasto por radiofármacos 2011-2013, este último dato a través de la industria radiofarmacéutica. También se analizarán los datos de pertenencia estructural de los servicios.

No se tuvieron en cuenta ni se solicitaron datos acerca del equipamiento para cirugía radioguiada, PET-RNM, PET para cáncer de mama (Mammi-PET), ni otro equipamiento en medicina nuclear como activímetros, detectores de radiación, marcadores, punteros, etcétera.

Cuando se habla de datos equívocos se refieren fundamentalmente a los datos publicados en la página web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), con el marcador de búsqueda Equipos de Alta Tecnología por Comunidad Autónoma. En esta página web del MSSSI se publican con cierta periodicidad los datos acerca del equipamiento de lo considerado como AT (tabla 1).

En nuestra opinión son poco consistentes, puesto que en dicha publicación no existe un criterio general para todas las CCAA y, como se comprueba en la Tabla 1 y en las figuras 1 y 2, en la comparación con los datos procedentes de la encuesta de la SEMNUM que se aportan en una columna de dicha tabla, no coinciden con los datos suministrados por las compañías que fabrican y comercializan los

**Tabla 1**

Equipos de alta tecnología disponibles por Comunidad Autónoma (Ministerio de Sanidad) y datos de la SEMNIM (dos últimas columnas). Adaptado de Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI)<sup>2</sup>

Comunidad autónoma	GAM	SPECT	PET	SPECT/SPECT-TAC	PET/PET-TAC
Andalucía	33	11	2	44	12
Aragón	5	4	1	7	3
Ppdo. de Asturias	3	0	1	5	3
Illes Balears	7	3	2	7	2
Canarias	11	4	3	13	2
Cantabria	0	3	1	3	1
Castilla-La Mancha	6	2	1	13	2
Castilla y León	12	2	0	6	1
Cataluña	43	0	7	52	14
Comunidad Valenciana	27	8	12	29	10
Extremadura	1	4	1	5	1
Galicia	13	7	3	11	3
Madrid	34	16	16	41	18
Región de Murcia	2	5	2	4	2
C. Foral Navarra	2	2	2	4	2
País Vasco	13	2	4	13	5
La Rioja	2	2	1	1	1
Ceuta	0	0	0	0	0
Melilla	0	0	0	0	0
Total nacional	214	75	59	258	82

GAM: Gammacámara SPECT; tomografía por emisión de fotones; SPECT/SPECT-TAC; Gammacámaras, SPECT y SPECT-TAC ENCUESTA SEMNIM; PET: tomografía por emisión de positrones; PET/PET-TAC: PET y PET-TAC ENCUESTA SEMNIM. Los datos de gammacámaras en Cataluña incluyen SPECT.

Equipo de Medicina Nuclear año 2006

equipos considerados como AT. De hecho, según el Ministerio, el parque de gammacámaras y SPECT es de 289 y 59 PET, mientras que los datos suministrados por la industria son de 258 y de 82 gammacámaras y PET respectivamente. Por otra parte, la publicación online del MSSSI se presta a mayor confusión pues no existe un criterio uniforme ya que se nombran gammacámaras y se explica que están incluidos en este apartado los equipos SPECT, que también recoge en otra columna de su publicación sin diferenciar si son SPECT o SPECT-TAC. La Comunidad Autónoma de Cataluña es un ejemplo pues no diferencia los SPECT en la columna de gammacámaras. Lo mismo ocurre al mencionar los PET, en donde no diferencia si son con TAC o no.

No hay datos oficiales a nivel mundial que muestren la implantación por países de la AT ni su antigüedad. Tan solo advertencias de los fabricantes de AT sobre los criterios de obsolescencia y necesaria sustitución.

El principal objetivo de los autores es estudiar y ver con claridad la desigual implantación de la AT en España lo que traduce una ausencia de planificación por parte de nuestro Sistema Nacional de Salud, siendo cierto que la iniciativa privada es la predominante

en equipamiento PET, dificultando el control en este sector asistencial. El segundo objetivo fue valorar la antigüedad de los equipos y la necesidad de renovación de los servicios de medicina nuclear en España. Del análisis de los datos se obtiene que el número de equipos PET en España, en total son 81 (9 PET y 72 PET-TAC), significando que corresponde a 1,74 por millón de habitantes.

**O sea un PET por cada 574.000 habitantes. Esto significa que Murcia necesita un PET-TAC más, hasta contar con tres para la Región.** Si revisamos las gammacámaras SPECT encontramos que hay 5,47 equipos por millón de habitantes, lo que equivale a una Gammacámara SPECT por cada 182.674 habitantes, de lo que se deduce que Murcia necesita 8 Gammacámaras SPECT, cuando solo dispone de cuatro.

En las figuras 1 y 2 se demuestra que es necesario corregir las instalaciones deficitarias, entre las cuales se encuentra nuestra Comunidad Autónoma, para así ofrecer una adecuada atención sanitaria a nuestra población de forma igualitaria y equitativa en todas las Comunidades Autónomas, con acceso a la AT en Medicina Nuclear. En las dos figuras que siguen se resume gráficamente el análisis:

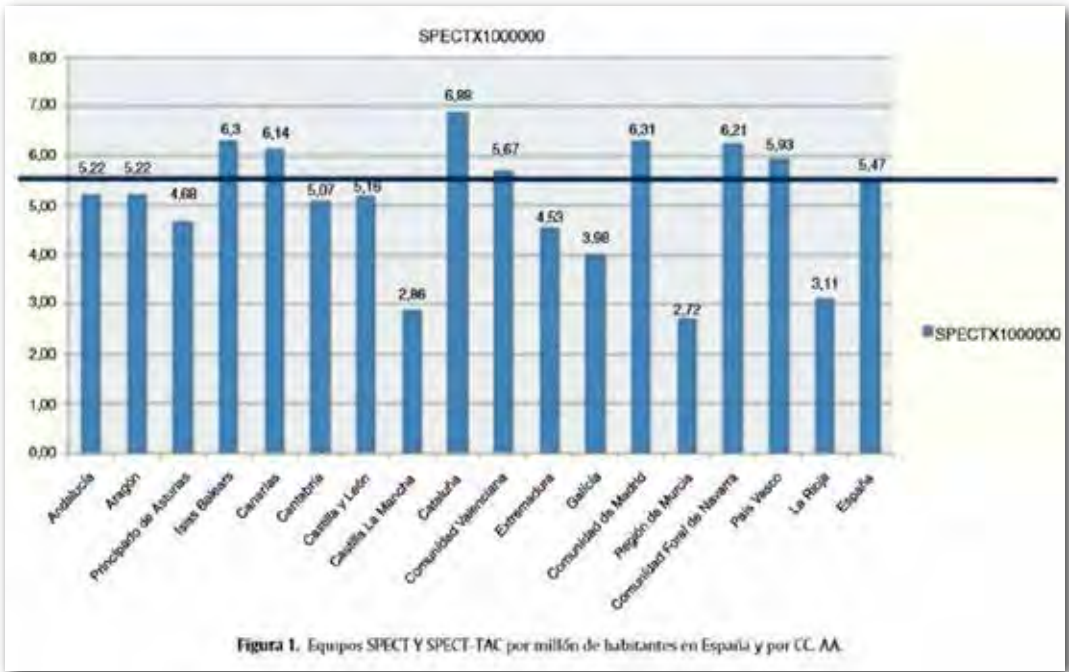


Figura 1. Equipos SPECT Y SPECT-TAC por millón de habitantes en España y por CC. AA.

Figura 1

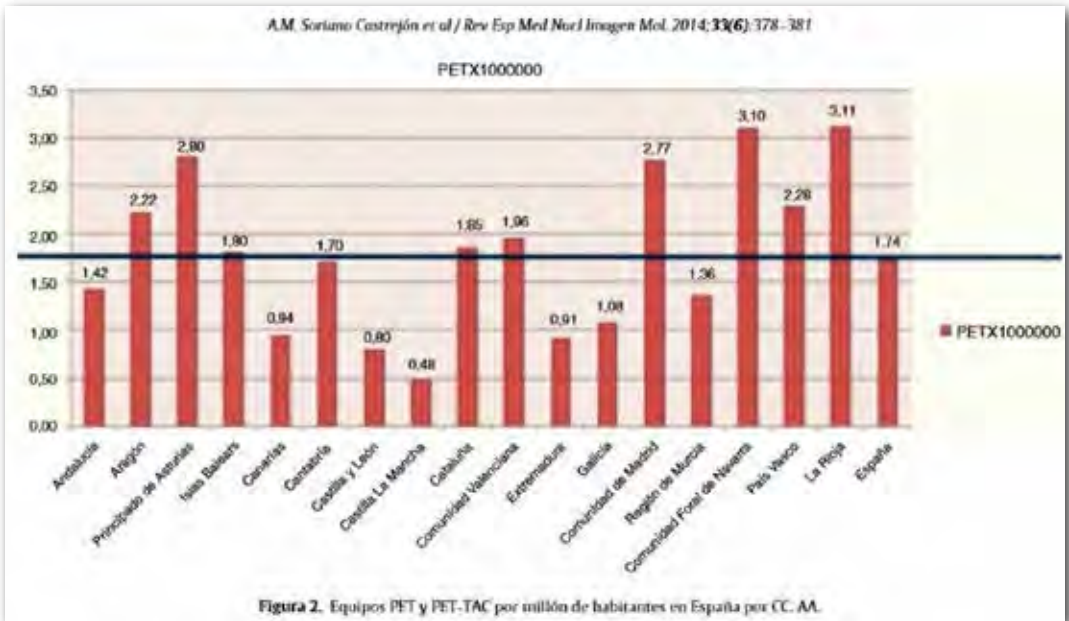


Figura 2. Equipos PET y PET-TAC por millón de habitantes en España por CC. AA.

Figura 2

En la tabla 1 y en las figuras 1 y 2 podemos ver con claridad la desigualdad de la implantación de la AT en España que traduce una

ausencia de planificación por parte de nuestro sistema de salud. Es cierto que la iniciativa privada es la predominante en equipamiento



PET en España y por lo tanto difícil de controlar desde la Administración, pero estamos obligados a llamar la atención a nuestras autoridades sanitarias para que controlen la implantación y se corrijan las desigualdades donde sea necesario, para que se adquiera e instalen los equipos suficientes para ofrecer una adecuada atención sanitaria a nuestra población de forma igualitaria y equitativa en todas las CC. AA., y por lo tanto acceso a la AT en medicina nuclear.

La antigüedad del equipamiento es adecuada si consideramos los equipos SPECT-TAC, 4,4 años de media en España, y PET-TAC, 4,74 años de media en España, y no hay equipos con una antigüedad superior a los 8 años. Sin embargo, los equipos no multimodalidad tanto PET, en desuso en la actualidad, como SPECT tienen una antigüedad preocupante de 8,6 y 10,25 años respectivamente, con medias regionales superiores a 11 años en 6 CC. AA. para las cámaras SPECT y en 4 CC. AA. en cámaras PET.

El Comité Ejecutivo (CE) de la SEMNIM considera que existen tremendas desigualdades entre las CC. AA. y deficiencias en algunas CC. AA. También pensamos, con base en las publicaciones nacionales e internacionales, que es de esperar que en los próximos 5-10 años la necesidad de cámaras PET-TAC se duplique debido a las nuevas indicaciones de los radiofármacos existentes y al desarrollo de nuevos trazadores con posibilidad de distribución universal, más específicos para diversas patologías. La prueba la tenemos con los nuevos radiofármacos aparecidos en los últimos 10 años, como la <sup>18</sup>F-DOPA, <sup>18</sup>F-Colina, <sup>18</sup>F-marcadores de placa amiloide, etcétera... , y la próxima posibilidad de utilización de los generadores de <sup>68</sup>Germanio/<sup>68</sup>Galio y ciclotrones más económicos y de menor tamaño.

Se desprende que: existe un número relativamente bajo de SPECT-TAC, 64, respecto a equipos SPECT, 194. Podemos preguntarnos si es adecuado el número de equipos SPECT-TAC y de PET-TAC. También qué criterios manejar para saber si un equipo es obsoleto.

### Nomenclátor 2017

Es una herramienta necesaria para valorar la eficacia y eficiencia de un Servicio de MN. Para una correcta valoración estadística de la actividad asistencial de los Servicios hospitalarios de MN la SEMNIM publicó en 2017 un nuevo Nomenclátor. Se trata de una herramienta que permite comparar el listado de los estudios y terapias de los Servicios de Medicina Nuclear estableciendo, para cada procedimiento, una denominación única. La denominación y la codificación tienen una estructura multiaxial y codificada, aportando valor semántico y permitiendo la agrupación de los códigos para llevar a cabo explotaciones y análisis de datos que permitan la obtención de información más allá del mero recuento. Para ello se ha diseñado un catálogo de entrada, para su utilización por parte de los médicos solicitantes, basado en el problema clínico que se pretende diagnosticar o tratar, así como la localización de dicho problema, si fuera aplicable. Recibida la solicitud realizada a través del catálogo de entrada, los médicos nucleares seleccionarán el/los procedimientos del catálogo de salida. El catálogo de salida contiene los procedimientos de medicina nuclear activos, entendiéndose por ello aquellos que la SEMNIM validaría anualmente como activos en el catálogo. La estructura del Nomenclátor queda reflejada en las tablas que siguen:

#### NOMENCLÁTOR DE LA SEMNIM 2017

Dígito	Área	Indicaciones	Orden	Código
1	Cardiovascular	Perfusión	1	11

		Flujo	2	12
		Función ventricular	3	13
		Inervación	4	14
		Shunt D-I	5	15
		Shunt I-D	6	16
		Viabilidad celular	7	17
		Infarto miocardio	8	18
		Función endotelial	9	19
		Depósito (amiloide)	A	A1
2	<b>Endocrino</b>	Estudio morfofuncional tiroideo	1	21
		Cuantificación captación tiroidea	2	22
		Rastreo carcinoma diferenciado tiroides	3	23
		Estudio paratiroides	4	24
		Estudio corteza suprarrenal	5	24
		Estudio médula adrenal	6	26
		Estudio tumores neuroendocrinos GEP	7	27
3	<b>Tracto digestivo</b>	Estudio de pérdida digestiva de proteínas	1	31
		Estudio peritoneal	2	32
		Estudio hemangiomas hepatoesplénicos	3	33
		Localización de hemorragia intestinal	4	34
		Localización de mucosa gástrica ectópica	5	35
		Estudio de reflujo gastroesofágico	6	36
		Estudio tránsito esofágico	7	37
		Estudio de vaciamiento gástrico	8	38

		Estudio hepatobiliar	9	39
		Estudio hepatoesplénico	A	3ª
		Estudio de absorción de sales biliares	B	3B
		Valoración funcional esplénica	C	3C
		Estudio glándulas salivares	D	3D
		Estudio enfermedad inflamatoria intestinal	E	3E
		Perfusión regional hepática	F	3F
4	<b>Hematología</b>	Cinética eritrocitaria	1	41
		Cinética plaquetaria	2	42
		Ferrocinética	3	43
		Determinación del volumen eritrocitario	4	44
		Determinación del volumen plasmático	5	45
		Estudio funcional esplénico	6	46
		Gammagrafía de médula ósea	7	47
5	<b>Nefrourología</b>	Renograma	1	51
		Gammagrafía renal	2	52
		Cistogammagrafía	3	53
		Estudio testicular	4	54
		Filtrado glomerular	5	55
		Flujo plasmático renal efectivo	6	56
6	<b>Aparato respiratorio</b>	Perfusión	1	61
		Ventilación	2	62
		Aclaramiento alveolocapilar	3	63
		Cinética ciliar	4	64

7	<b>Neurología</b>	Perfusión	1	71
		Estudio de transportadores presinápticos de dopamina	2	72
		Estudio de neuroreceptores postsináptico de dopamina	3	73
		Valoración de amiloide	4	74
		Valoración de la cinética del LCR	5	75
		Permeabilidad de válvula derivativa	6	76
8	<b>Osteoarticular</b>	Gammagrafía ósea	1	81
		Densitometría	2	82
		Perfusión muscular	3	83
9	<b>Sistema linfovascular</b>	Flebografía	1	91
		Linfogammagrafía	2	92
		Estudio arterial	3	93
A	<b>Oncología</b>	Estadificación/reestadificación	1	A1
		Planificación radioterapia	2	A2
		Gammagrafía mamaria	3	A3
		Ganglio centinela	4	A4
		ROLL	5	A5
		SNOLL	6	A6
B	<b>Infección</b>	Fiebre origen desconocido	1	B1
		Foco localizado	2	B2
C	<b>Tratamiento</b>	Hipertiroidismo	1	C1
		Sinoviortesis	2	C2
		Carcinoma diferenciado tiroides	3	C3

		Linfomas	4	C4
		Tumores neuroendocrinos	5	C5
		Metástasis óseas	6	C6
		Radioembolización hepática	7	C7
		Policitemia Vera/trombocitosis	8	C8
		Endocavitario	9	C9

Orden	Modalidad	Orden	Secuencia	Literal modalidad-secuencia	Código
1	Gammagrafía planar	1	Selectiva	Gammagrafía planar selectiva	11
2	SPECT	2	cuerpo completo	G. planar cuerpo completo	12
3	SPECT-TC	3	Dinámica	Gammagrafía planar dinámica	13
4	SPECT-portátil	4	primer paso	Gammagrafía planar primer paso	14
5	PET	5	Sincronizada	Gammagrafía planar sincronizada	15
6	PET-TC	6	primer paso sincronizado	G. planar primer paso sincronizado	16
7	PET-RM			SPECT selectiva	21
8	PET-dedicado			SPECT cuerpo completo	22
				SPECT sincronizado	25
9	Gammagrafía portátil			SPECT-TC selectivo	31
				SPECT-TC cuerpo completo	32
				SPECT-TC sincronizado	35
A	Detección con sonda	7	Externa	SPECT-portátil selectivo	41
		8	Intraoperatoria	PET selectiva	51
		9	Laparoscópica	PET cuerpo completo	52
				PET dinámica	53
B	Contaje	A	Pozo	PET primer paso	54
		B	Gammagrafía portátil	PET sincronizada	55

				PET-TC selectiva	61
				PET-TC cuerpo completo	62
C	DXA			PET-TC dinámica	63
				PET-TC primer paso	64
				PET-TC sincronizada	65
D	Tratamiento	C	sistémico en régimen ambulatorio	PET-RM selectiva	71
		D	selectivo en régimen ambulatorio	PET-RM cuerpo completo	72
		E	sistémico con ingreso	PET-RM dinámica	73
		F	selectivo con ingreso	PET-RM primer paso	74
				PET-RM sincronizada	75
				PET-dedicado selectivo	81
				PET-dedicado dinámica	83
				PET-dedicado primer paso	84
				PET-dedicado sincronizado	85
				Gammacámara portátil selectiva	91
				Detección con sonda externa	A7
				Detección con sonda intraoperatoria	A8
				Detección con sonda laparoscópica	A9
				Contaje con pozo	BA
				Contaje con Gammacámara portátil	BB
				DXA selectiva	C1
				DXA cuerpo completo	C2
				Tratamiento sistémico en régimen ambulatorio	DC
				Tratamiento selectivo en régimen ambulatorio	DD

				Tratamiento sistémico con ingreso	DE
				Tratamiento selectivo con ingreso	DF

Radiofármacos		Vía de administración		literal radiofármaco-vía administración	Código
<sup>111</sup> In – oxina	01	i.v.	1	<sup>111</sup> In Oxina i.v.	011
<sup>111</sup> In – pentetreotide	02	p.o.	2	<sup>111</sup> In – pentetreotide i.v.	021
<sup>111</sup> In – ácido pentético (DTPA)	03	Subdérmico	3	<sup>111</sup> In – ácido pentético (DTPA) i.v.	031
<sup>123</sup> I – Ina	04	Intratumoral	4	<sup>111</sup> In – ácido pentético (DTPA) intratecal	038
<sup>123</sup> I – loflupano	05	Intracavitario	5	<sup>123</sup> I – INa i.v.	041
<sup>123</sup> I – MIBG	06	Inhalado	6	<sup>123</sup> I – INa p.o.	042
<sup>123</sup> I – iodobenzamida (IBZM)	07	Intraarterial	7	<sup>123</sup> I – loflupano i.v.	051
<sup>131</sup> I – INa	08	Intratecal	8	<sup>123</sup> I – MIBG i.v.	061
<sup>131</sup> I – iodocolesterol	09	Instilación	9	<sup>123</sup> I – iodobenzamida (IBZM) i.v.	071
<sup>131</sup> I – MIBG	10			<sup>131</sup> I – INa i.v.	081
<sup>153</sup> Sm – lexidronam	11			<sup>131</sup> I – iodocolesterol i.v.	091
<sup>169</sup> Er – citrato	12			<sup>131</sup> I – MIBG i.v.	101
<sup>18</sup> F – DOPA	13			<sup>153</sup> Sm – lexidronam i.v.	111
<sup>18</sup> F – FDG	14			<sup>169</sup> Er – citrato intracavitario	125
<sup>201</sup> Tl – cloruro	15			<sup>18</sup> F – DOPA i.v.	131
<sup>51</sup> Cr – cromato sódico	16			<sup>18</sup> F – FDG i.v.	141
<sup>67</sup> Ga – citrato	17			<sup>201</sup> Tl – cloruro i.v.	151
<sup>75</sup> Se – ácido tauroselcólico	18			<sup>51</sup> Cr – cromato sódico i.v.	161
<sup>89</sup> Sr – cloruro	19			<sup>67</sup> Ga – citrato i.v.	171
<sup>90</sup> Y – citrato	21			<sup>75</sup> Se – ácido tauroselcólico p.o.	182
<sup>90</sup> Y – ibritumomab tiuxetan	22			<sup>89</sup> Sr – cloruro i.v.	191

<sup>99m</sup> Tc – ácido butedónico	23		<sup>90</sup> Y – citrato intracavitario	215
<sup>99m</sup> Tc – ácido oxidrónico (HDP)	24		<sup>90</sup> Y – ibritumomab tiuxetan i.v.	221
<sup>99m</sup> Tc – DPD	25		<sup>99m</sup> Tc – ácido butedónico i.v.	231
<sup>99m</sup> Tc – anticuerpos antigranulocitos	26		<sup>99m</sup> Tc – ácido oxidrónico (HDP) i.v.	241
<sup>99m</sup> Tc – betiatida (MAG3)	27		<sup>99m</sup> Tc – DPD i.v.	251
<sup>99m</sup> Tc – DMSA	28		<sup>99m</sup> Tc – anticuerpos antigranulocitos i.v.	261
<sup>99m</sup> Tc - fitato sódico	29		<sup>99m</sup> Tc – betiatida (MAG3) i.v.	271
<sup>99m</sup> Tc – HMPAO	30		<sup>99m</sup> Tc – DMSA i.v.	281
<sup>99m</sup> Tc – HMPAO-Leucocitos (in vitro)	32		<sup>99m</sup> Tc – fitato sódico i.v.	291
<sup>99m</sup> Tc – MAA	33		<sup>99m</sup> Tc – HMPAO i.v.	301
<sup>99m</sup> Tc – mebrotfenina	34		<sup>99m</sup> Tc – HMPAO-Leucocitos (in vitro) i.v.	321
<sup>99m</sup> Tc – nanocoloides de albúmina	35		<sup>99m</sup> Tc – MAA i.v.	331
<sup>99m</sup> Tc – pertecnectato sódico	36		<sup>99m</sup> Tc – mebrotfenina i.v.	341
<sup>99m</sup> Tc – pirofosfato de sodio – hematíes	37		<sup>99m</sup> Tc – nanocoloides de albúmina i.v.	351
<sup>99m</sup> Tc – hematíes desnaturalizados	38		<sup>99m</sup> Tc – pertecnectato sódico i.v.	361
<sup>99m</sup> Tc – sestamibi	39		<sup>99m</sup> Tc – pirofosfato de sodio – hematíes i.v.	371
<sup>99m</sup> Tc – sulesomab	40		<sup>99m</sup> Tc – hematíes desnaturalizados i.v.	381
<sup>99m</sup> Tc – technegas	41		<sup>99m</sup> Tc – sestamibi i.v.	391
<sup>99m</sup> Tc – tetrofosmina	42		<sup>99m</sup> Tc – sulesomab i.v.	401
<sup>99m</sup> Tc – ácido pentético (DTPA)	43		<sup>99m</sup> Tc – technegas inhalado	416
<sup>186</sup> Re – Sulfuro Coloidal	44		<sup>99m</sup> Tc – tetrofosmina i.v.	421
<sup>32</sup> P – fosfato crómico	46		<sup>99m</sup> Tc – ácido pentético (DTPA) i.v.	431
<sup>90</sup> Y – octeótrido	47		<sup>186</sup> Re – Sulfuro Coloidal i.v.	441
<sup>90</sup> Y – microesferas de cristal	48		<sup>32</sup> P – fosfato crómico i.v.	461



<sup>90</sup> Y – microesferas de resina	49		<sup>90</sup> Y – octeótrido i.v.	471
<sup>177</sup> Lu – DOTATATE	50		<sup>90</sup> Y – microesferas de cristal intraarterial	487
<sup>223</sup> Ra – dicloruro	51		<sup>90</sup> Y – microesferas de resina intraarterial	497
<sup>18</sup> F – colina	52		<sup>177</sup> Lu – DOTATATE i.v.	501
<sup>11</sup> C – colina	53		<sup>223</sup> Ra – dicloruro i.v.	511
<sup>18</sup> F – florbetapir	54		<sup>18</sup> F – colina i.v.	521
<sup>18</sup> F – florbetaben	55		<sup>11</sup> C – colina i.v.	531
<sup>18</sup> F – flutemetamol	56		<sup>18</sup> F – florbetapir i.v.	541
<sup>51</sup> Cr – Hematíes	57		<sup>18</sup> F – florbetaben i.v.	551
<sup>111</sup> In – Plaquetas	58		<sup>18</sup> F – flutemetamol i.v.	561
<sup>11</sup> C – PIB	59		<sup>51</sup> Cr – Hematíes i.v.	571
<sup>99m</sup> Tc – besilesomab	60		<sup>111</sup> In – Plaquetas i.v.	581
			<sup>11</sup> C – PIB i.v.	591
			<sup>99m</sup> Tc – MAA intratumoral	334
			<sup>99m</sup> Tc – MAA intracavitario	335
			<sup>99m</sup> Tc – nanocoloides de albúmina p.o.	352
			<sup>99m</sup> Tc – nanocoloides de albúmina subdérmico	353
			<sup>99m</sup> Tc – nanocoloides de albúmina intratumoral	354
			<sup>99m</sup> Tc – pertecnectato sódico p.o.	362
			<sup>99m</sup> Tc – pertecnectato sódico intra cavitario	365
			<sup>99m</sup> Tc – ácido pentético (DTPA) p.o.	432
			<sup>99m</sup> Tc – ácido pentético (DTPA) intracavitario	435
			<sup>99m</sup> Tc – ácido pentético (DTPA) inhalado	436

			<sup>99m</sup> Tc – ácido pentético (DTPA) instilado	439
			<sup>186</sup> Re – Sulfuro Coloidal subdérmico	443
			<sup>186</sup> Re – Sulfuro Coloidal intratumoral	444
			<sup>99m</sup> Tc – besilesomab i.v.	601

Código	Condición fisiológica
1	en condiciones basales
2	tras esfuerzo físico en tapiz rodante
3	tras esfuerzo físico en bicicleta ergométrica
4	tras intervención farmacológica con dipiridamol
5	tras intervención farmacológica con adenosina
6	tras intervención farmacológica con dobutamina
7	tras intervención farmacológica con regadenoson
8	tras intervención farmacológica con furosemida
9	tras intervención farmacológica dexametasona
A	tras intervención con rHTSH
B	tras intervención farmacológica con acetazolamida
C	tras intervención farmacológica con colecistoquinina
D	tras intervención farmacológica con morfina
E	tras intervención farmacológica con fenobarbital
F	tras intervención farmacológica con captopril
10	tras intervención farmacológica con enalapril
11	tras intervención no farmacológica (deprivación)

Leído y repasado este Nomenclátor podemos deducir que en nuestros Servicios de MN se pueden realizar todas las exploraciones y tratamientos de referencia en el mismo, pudiendo comprobarse al compararlo con la Cartera de exploraciones del Servicio de MN del HUCA:

**CEREBRO:** Estudios de perfusión; Estudios con <sup>123</sup>I DAT SCAN para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Parkinson; Estudios con Amiloide <sup>18</sup>Fluor en diagnóstico y seguimiento del Alzheimer; Estudios con <sup>123</sup>IBZM, como receptor

D<sup>2</sup>, para diagnóstico diferencial entre parkinsonismos y demencias por cuerpos de Lewy. Estudios de muerte cerebral.

**CARDIOLOGÍA:** Estudios de perfusión con <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin; Estudios con <sup>123</sup>I-MIBG para valorar inervación cardíaca estados de Insuficiencia Cardíaca, riesgo de complicaciones arrítmicas y valoración de Viabilidad Miocárdica. Se hacen muchos estudios para Cardiología empleando un trazador óseo, DPD-<sup>99m</sup>Tc (TECEOS) para ver si hay depósito en el área miocárdica, sugiriendo el diagnóstico de amiloidosis cardíaca. Está super de moda la amiloidosis senil como inductora de insuficiencia cardíaca y el diagnóstico por gammagrafía es sencillo y muy fiable.

**TIROIDES:** Estudios para valoración de hipertiroidismo nodular vs enfermedad de Basedow y para valorar la dosis a administrar en cáncer de tiroides.

**PULMÓN:** Estudios de perfusión en casos de insuficiencia renal y/o alergias a contrastes yodados y en casos de trombos de pequeño vaso con SPECT.

**RIÑÓN:** Renograma en pacientes trasplantados y/o en niños.

**GAMMAGRAFÍA OSEA:** En diversas patologías, desde las osteo degenerativas a las metastásicas.

**GANGLIO CENTINELA:** En Hospital Virgen de la Arrixaca y en Hospital Reina Sofía.

**PET:** La mayoría con <sup>18</sup>F-DG; un 20% con <sup>18</sup>F-Colina (C. de Próstata), <sup>18</sup>F-FLORBE-TAPIR y <sup>18</sup>F-FLORBETABEN en Demencias y con <sup>18</sup>F DOPAS (Tumores Neuroendocrinos).

**TERAPÉUTICA:** Hipertiroidismo; Carcinoma diferenciado de tiroides; Linfomas; Tu-

more Neuroendocrinos; Metástasis óseas; Radioembolización hepática; Policitemia Vera/Trombocitosis.

Ya quedó comentado que las aplicaciones diagnósticas de la Medicina Nuclear han variado en el tiempo, desapareciendo algunas de ellas, bien por la aparición de otras metodologías que se mostraban más inocuas o/y más económicas, pero también por los avances tecnológicos y los de la Radiofarmacia. La investigación multidisciplinaria ha mostrado su eficacia si enumeramos brevemente la evolución de los equipos detectores: se pasó de los obsoletos gammágrafos lineales de los años 1960-70 a las gammacámaras planares de los 1970-80, de éstas a las gammacámaras Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) de los 1980 a 1995 y, por último, a las SPECT-TAC del siglo XXI. El último avance fue la aparición Photon Emission Tomography (PET) y la PET-TAC.

En cuanto a los avances de la Radiofarmacia baste considerar del uso generalizado de los radiofármacos del <sup>131</sup>I durante décadas al uso posteriormente de los marcados con <sup>99m</sup>Tc, para terminar con los emisores de positrones producidos en un ciclotrón: <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O <sup>13</sup>N y <sup>11</sup>C o en los Generadores disponibles en la Industria Radiofarmacéutica: <sup>62</sup>Zn /<sup>62</sup>Cu, <sup>68</sup>Ga/<sup>68</sup>Ga y <sup>82</sup>Sr/<sup>82</sup>Rb.

Estos datos explican la razón del nuevo resurgir de la Medicina Nuclear y de esta manera entender que la oferta o listado de pruebas diagnósticas sea cambiante y que, por ello, la "cartera de servicios" de Medicina Nuclear se modifique en periodos o etapas cada vez más cortas.

El disponer de un potente Ciclotrón en el Hospital Virgen de la Arrixaca permite dar un mejor servicio asistencial a la población de nuestra Comunidad Autónoma. Para evitar que se generen listas de espera todavía es necesario ocuparnos de mejorar el equipamiento. Esa necesidad es nuestro gran hándicap para el desarrollo de la Medicina Nu-

clear puesto que la obsolescencia de la AT es elevada. Las limitaciones regulatorias para el uso de nuevos radiofármacos frenan, en cierto modo nuestras ilusiones, pero la industria radiofarmacéutica es nuestra aliada en los avances que todos buscamos.

El resto de mi discurso está enfocado a justificar mis propuestas y solicitudes. Para ello expondré nociones básicas de la PET, de los radiofármacos más empleados en Oncología y en otras indicaciones y en los criterios para un uso adecuado.

### Nociones básicas sobre la PET-TAC

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen de tipo funcional, que se basa en la obtención de imágenes de la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media corta, que tras su administración a los pacientes se incorporan a determinadas células, lo que posibilita su detección externa a través del tomógrafo. La tecnología PET-TAC o PET-CT combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo que aporta información anatómica y funcional simultáneamente. Además, en un tomógrafo PET-TAC los datos de la TAC se emplean para corregir la atenuación fotónica, la dispersión de la radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET. La PET-TAC ofrece posibilidades ilimitadas en el campo de la investigación y la práctica clínica debido principalmente a la gran diversidad de moléculas de interés biológico que se pueden marcar con isótopos emisores de positrones. Los más utilizados son los que se obtienen por medio de un ciclotrón, aunque también se pueden obtener por medio de un generador padre/hijo. Todos ellos están caracterizados por un período de semidesintegración corto, que oscila entre los 1,2 minutos del  $^{28}\text{Rb}$  y los 109,6 minutos del  $^{18}\text{F}$ , lo que exige la proximidad entre el tomógrafo y el centro productor de isótopos (ciclotrón y/o generador). El radio-

fármaco PET más utilizado con fines clínicos es la 2- $^{18}\text{F}$ -fluor-2-desoxi-D-glucosa (FDG), un análogo de la glucosa, en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de  $^{18}\text{F}$ . Tras su administración por vía intravenosa, la 18F-FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada: los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT, "glucosetransporter"), que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada. Su utilización clínica más frecuente se halla en el ámbito de la oncología, aplicándose para el estudio de un gran número de tumores, presentando como ventaja su disponibilidad, ya que su estabilidad in vitro y el período de semidesintegración del  $^{18}\text{F}$  (110 minutos) permiten su transporte desde los centros con ciclotrón en donde se produce, a otros centros con tomógrafo PET. A pesar de que la  $^{18}\text{F}$ -FDG es el radiofármaco con un uso más extendido, existen distintas moléculas que se han venido utilizando para el diagnóstico y seguimiento de diversos tumores y patologías. En la actualidad las más relevantes son:

- Cloruro de colina [ $^{11}\text{C}$ ] ( $^{11}\text{C}$ -Colina) y el Cloruro de fluorocolina [ $^{18}\text{F}$ ] ( $^{18}\text{F}$ -Colina). La colina es un precursor de la fosfatidilcolina, un fosfolípido necesario para la síntesis de la membrana celular. La duplicación de las células tumorales es muy rápida por lo que se produce un aumento de la captación de colina. La  $^{11}\text{C}$ -colina y la  $^{18}\text{F}$ -Colina se eliminan rápidamente de la sangre y debido a que su excreción urinaria es baja, presentan importantes ventajas en la detección de las neoplasias urológicas.
- La 6- $^{18}\text{F}$  fluorolevodopa ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA) es un precursor del aminoácido dopamina que remeda en su comportamiento biológico a la misma, almacenándose a nivel

de las vesículas sinápticas vía el transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2), y ha sido utilizado en el campo de la neuro-oncología.

- El  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, Gallium-DO-TA-(Tyr3)-octreótido( $^{68}\text{Ga}$ ) o Galio-68 con edotreótido es un radiofármaco PET análogo de la somatostatina. Debido a que la mayoría de los tumores neuroendocrinos expresan una alta densidad de receptores de somatostatina, pueden ser visualizados con análogos de esta molécula.
- El  $^{18}\text{F}$ -FLORBETAPIR y el  $^{18}\text{F}$ -FLORBETABEN son radiofármacos marcadores de amiloide utilizados en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer.

### Situación actual de la PET en España

La PET se implantó en España en 1995, si bien, antes de pasar a formar parte de la cartera básica de servicios, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud la incluyó en 1999 entre las técnicas y procedimientos sometidos al uso tutelado.

Actualmente hay cuatro radiofármacos autorizados por la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS): la  $^{18}\text{F}$ -FDG, el  $^{18}\text{F}$ -FLORBETAPIR, el  $^{18}\text{F}$ -FLORBETABEN y la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, con sus respectivas indicaciones de uso. En el caso de la FDG, los usos engloban principalmente el ámbito de la oncología en el diagnóstico, estadificación, monitorización de la respuesta al tratamiento y detección en sospecha de recidiva; en cardiología en la evaluación de la viabilidad miocárdica; y en neurología en la localización de focos epileptógenos. Las indicaciones del florbetapir y del florbetaben se centran en el estudio del paciente con enfermedad de Alzheimer y otros deterioros cognitivos. En el caso de la F-DOPA, el diagnóstico y la estadificación de diversos tumores neuroendocrinos, diagnóstico del Parkinson y otros trastornos del movimiento.

### Evaluación de la eficacia diagnóstica de una prueba

La validez de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia, lo que se expresa por medio de distintos índices:

- **Sensibilidad:** Se define como la probabilidad de que una persona enferma tenga una prueba informada como positiva, e indica la capacidad de una prueba diagnóstica para identificar una enfermedad.
- **Especificidad:** Es la proporción de personas sanas que tienen una prueba negativa, e indica la proporción de individuos sanos confirmados como tales por el resultado negativo del test.
- **Valor predictivo positivo (VPP):** Es la probabilidad de que un individuo con resultado positivo en la prueba tenga realmente la enfermedad. Está influido por la prevalencia de la patología.
- **Valor predictivo negativo (VPN):** Es la probabilidad de que un individuo con resultado negativo en la prueba no tenga la enfermedad. Está influido por la prevalencia de la patología.
- **Razón de verosimilitud positiva (RVP) y razón de verosimilitud negativa (RVN):** Ambos índices expresan cuantas veces es más probable que se encuentre un resultado (positivo o negativo) en las personas enfermas en comparación con la presentación de ese mismo resultado (positivo o negativo) en las personas sanas.
- **Área bajo la curva ROC:** Es un índice de la exactitud diagnóstica de la prueba. Las curvas ROC son representaciones gráficas donde la especificidad y la sensibilidad se ponen en relación, expresando la proporción de verdaderos positivos (sensibilidad) frente a la proporción de falsos positivos (1-especificidad). Un test diagnóstico se consi-

dera no-discriminativo si su área bajo la curva corresponde al 0,50, y a medida que el área se acerca al valor 1,00 (test diagnóstico perfecto), mayor será su capacidad discriminativa.

## Objetivos

- Evaluar la eficacia diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y precisión) en las indicaciones de uso del  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET fuera del ámbito de la oncología.
- Evaluar la eficacia diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y precisión) en las indicaciones de uso del PET con radiofármacos distintos de la FDG, incluyendo:  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ -Colina,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC y análogos,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA y PET con marcadores de amiloide.

## Indicaciones actuales de la PET

### Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el segundo más frecuentemente diagnosticado en el hombre, y la sexta causa de mortalidad en este sexo. Generalmente el cáncer de próstata es asintomático en sus primeros estadios y se detecta analíticamente mediante elevación de los valores de PSA o bien mediante un tacto rectal en el cribado de la enfermedad o bien ante la aparición de otros síntomas como disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, pérdida de fuerza del chorro urinario y, en ocasiones, hematuria. El diagnóstico final se realiza mediante confirmación histológica tras punción de los nódulos prostáticos o biopsia. La estadificación primaria del cáncer de próstata es esencial para valorar el mejor tratamiento del paciente y su pronóstico, y para ello se debe recurrir a determinadas pruebas de imagen como el TC, la RM, la gammagrafía ósea o la punción de nódulos linfáticos. La PET o PET-TAC con  $^{18}\text{F}$ -FDG está indicada y

autorizada según ficha técnica para el diagnóstico, estadificación y monitorización del tratamiento de diversos cánceres, sin embargo no es un radiofármaco de elección para usar en el cáncer de próstata debido a su eliminación urinaria, que dificulta la adecuada visualización de la vejiga y de las estructuras adyacentes, y a la baja captación de FDG por los tumores de próstata y su captación en las hipertrofias prostáticas benignas, lo que hace que la sensibilidad de la PET sea baja. La colina marcada con carbono-11 ( $^{11}\text{C}$ -colina) constituye una alternativa a la  $^{18}\text{F}$ -FDG en la obtención de imágenes mediante PET o PET/TAC en el cáncer de próstata ya que se incorpora en las células tumorales al ser un componente de los fosfolípidos de las membranas celulares, que en el caso de las neoplasias se están multiplicando a alta velocidad. Este radiofármaco tiene una excreción urinaria baja, se elimina mayoritariamente por vía sanguínea, y como inconveniente tiene su vida media corta, de tan sólo 20 minutos. La  $^{18}\text{F}$ -fluoroetilcolina ( $^{18}\text{F}$ -colina) tiene como ventaja presentar una vida media de 109,8 minutos, pudiendo almacenarse y ser transportada a distancia, si bien su excreción urinaria es algo mayor que en el caso de la  $^{11}\text{C}$ -colina. Ambos radiofármacos han sido propuestos para el uso de la PET o PET-TAC en la estadificación inicial o reestadificación tras tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata, si bien ninguno de ellos ha sido autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), aunque actualmente se permite su uso bajo el sistema de "uso compasivo".

### Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) representa alrededor del 70% de todas las demencias diagnosticadas. Se caracteriza clínicamente por ser de naturaleza degenerativa y progresiva con deterioro cognitivo y demencia. Inicialmente se manifiesta con pérdida de

memoria, y afecta según avanza al lenguaje, habilidades viso espaciales, con praxis motora, afasia y pérdida de autonomía en las actividades habituales de la vida diaria. Los criterios diagnósticos de la enfermedad son fundamentalmente clínicos, mientras que el diagnóstico de confirmación de EA se alcanza únicamente con la confirmación histológica. El llamado Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es una entidad clínica que trata de identificar las fases precoces de EA. Sus criterios diagnósticos incluyen que el paciente exprese quejas en cuanto a su pérdida de memoria, que exista prueba objetiva de alteración cognitiva o de memoria, que se expresa durante al menos 6 meses, que no implique alteraciones de las actividades de la vida diaria, que no se explique por otras causas que pudieran alterar la memoria y que no cumpla los criterios diagnósticos de demencia.

La EA se caracteriza neuropatológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares de proteína tau y placas neuríticas de  $\beta$ -amiloide, y se cree que cuando aparecen los primeros síntomas de EA, incluso antes de que aparezca el DCL, el proceso neuropatológico ya ha comenzado. Los estudios de neuroimagen, tanto estructural como funcional, realizados en pacientes con sospecha de DCL o de EA, han buscado por un lado descartar otras patologías neurológicas que pudieran explicar los síntomas, y por otro lado, tratar de identificar alteraciones cerebrales de tipo funcional que se dieran en los estadios precoces de la enfermedad y que pudieran servir de pronóstico de la evolución de la misma. El uso del PET con distintos radiofármacos,  $^{18}\text{F}$ -FDG y marcadores de amiloide (FLORBETAPIR- $^{18}\text{F}$  y FLORBETABEN- $^{18}\text{F}$ ) ha sido utilizado en este sentido. La neuroimagen PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG detectaría las alteraciones en el metabolismo (hipometabolismo neuronal) en el estadio de DCL o de EA, aunque este uso quedaría fuera de las indicaciones especificadas según la ficha técnica autorizada por AEMPS. El PET de amiloide marcaría los depósitos de amiloide en una fase precoz de la enfermedad, incluso

antes de que apareciera la sintomatología. En España se han autorizado recientemente por la AEMPS dos radiofármacos de PET amiloide (FLORBETAPIR- $^{18}\text{F}$  y FLORBETABEN- $^{18}\text{F}$ ), contando ambos con esta indicación en ficha técnica.

### **Inflamación e infección**

En las exploraciones de pacientes oncológicos con  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET se puso de manifiesto que aparecían imágenes de captación positiva en aquellas zonas donde tenían lugar fenómenos inflamatorios o infecciosos. Posteriormente se confirmó que los neutrófilos y los macrófagos implicados en estos fenómenos expresaban una gran cantidad de moléculas transportadoras de la glucosa. El uso de  $^{18}\text{F}$ -FDG para el diagnóstico de infecciones o en procesos que presenten inflamación de partes blandas no está contemplado entre las indicaciones de uso aprobadas en ficha técnica.

### **Tumores neuroendocrinos**

Los tumores neuroendocrinos son un grupo muy heterogéneo de tumores en cuanto a su procedencia, extensión y agresividad. Entre sus características comunes poseen mecanismos de captación de neuroaminas en la membrana celular y/o receptores específicos. En su carácter de ser un precursor de las catecolaminas, la 6-[ $^{18}\text{F}$ -] fluoro-L-dihydroxi-phenylalanina ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) tiene un papel creciente como nuevo método de imagen para tumores neuroendocrinos debido a su propiedad de ser captado y retenido en las células de estos tumores. La combinación de este trazador específico, con la elevada resolución espacial de las imágenes de PET, convierte a la  $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET en una prometedora herramienta en la detección y estadificación de estos tumores. Recientemente, la AEMPS ha autorizado el uso de F-DOPA para el diagnóstico y estadificación de distintos tumores neuroendocrinos, el estudio del Parkinson y otros trastornos del movimiento.

Por otro lado, el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, Gallium-DOTA-(Tyr3)-octreótido ( $^{68}\text{Ga}$ ) o Ga-

lio-68 con edotreótido es un radiofármaco PET análogo de la somatostatina, cuyos receptores están también presentes en la mayoría de los tumores neuroendocrinos, y que permite visualizar lesiones de pequeño tamaño y con poca densidad de receptores superando a las imágenes obtenidas por gammagrafía con análogos de somatostatina. Estos son los criterios de uso:

1. Enfermedad únicamente diseminada en hígado y tumor reseccable  
Cirugía completa / citoreductora  
Tratamiento local: RF, TACE, SIRT
2. Enfermedad diseminada o tumor localmente avanzado irreseccable  
Tratamientos biológicos  
Quimioterapia  
Fármacos de diana molecular  
Péptidos radiomarcados: PRRT

## Otras indicaciones

### Evaluación quirúrgica del paciente con epilepsia refractaria del lóbulo temporal.

En los pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal parece que el tratamiento quirúrgico es más efectivo que el tratamiento farmacológico. Para poder realizar la intervención quirúrgica con éxito es necesario delimitar la localización exacta del foco epileptógeno. Con este fin se practican distintas pruebas no invasivas, como es la localización del foco mediante RM y su concordancia con el electroencefalograma, y cuando estos resultados son contradictorios o no concluyentes, se realizan pruebas de tipo invasivo como por ejemplo el electroencefalograma intracraneal. Dentro de las pruebas no invasivas de localización del foco epileptógeno, la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG interictal se ha venido utilizando en los últimos años, ya que sus imágenes identifican el foco epiléptico como un área de captación disminuida

y por tanto hipometabólica, y permitirían una resección quirúrgica más exacta en estos pacientes. Este uso está contemplado entre las indicaciones reflejadas en la ficha técnica autorizada por la AEMPS. La evaluación de la utilidad de la PET en esta patología es compleja y presenta una serie de limitaciones, ya que no existe una prueba considerada de referencia para estimar la exactitud diagnóstica de la misma (la sensibilidad y especificidad), sino que las variables resultado dependen de la evolución de los pacientes que finalmente se hayan sometido a cirugía. Las publicaciones suelen mostrar al respecto, la concordancia de la imagen obtenida con la PET (adecuada localización) con el éxito de la intervención quirúrgica.

### Estudio de la viabilidad miocárdica

Varias sociedades científicas establecieron en el año 2007 las indicaciones en las que se establecía el uso de la PET con FDG para el estudio de la viabilidad miocárdica:

Indicaciones Clase I (Existe la evidencia y consenso general de que la intervención es beneficiosa)

- Para definir la viabilidad miocárdica en los siguientes casos:
  - Para identificar la extensión de tejido miocárdico recuperable y pronóstico en pacientes con enfermedad isquémica del miocardio y disfunción ventricular izquierda grave propuestos para revascularización o trasplante cardiaco (evidencia nivel B, derivada de un solo ECA o de estudios sin aleatorización).
  - Pacientes con defectos de perfusión de moderados a graves, o con resultados no concluyentes en otros test de viabilidad (evidencia nivel B, derivada de un solo ECA o de estudios sin aleatorización).

Indicaciones Clase II (Existen discrepan-



cias en cuanto al beneficio de la intervención, aunque se considera mayoritariamente beneficiosa)

- Para identificar la extensión de tejido miocárdico recuperable y pronóstico en pacientes con enfermedad isquémica del miocardio y disfunción ventricular izquierda moderada propuestos para revascularización o trasplante cardiaco (evidencia nivel B, derivada de un solo ECA o de estudios sin aleatorización).

Indicaciones Clase III (Existe evidencia o consenso general de que la intervención no es beneficiosa e incluso puede suponer algún riesgo)

- Pacientes en los que la insulina esté contraindicada
- Pacientes con hipocaliemia grave no tratada
- Pacientes en los que la exposición radiológica esté contraindicada.

### Terapéutica con radionúclidos

Recordando mis inicios formativos en los primeros años 60 del siglo pasado quedo fascinado por la importancia que tiene, en la actualidad, los aspectos terapéuticos de la MN. Entonces disponíamos del  $^{131}\text{I}$  para alguna patología de la tiroides, tales como: enfermedad de Basedow, adenomas tóxicos y, se iniciaba, el tratamiento coadyuvante del cáncer de tiroides. Otra posibilidad histórica era el  $^{32}\text{P}$  bien para alguna forma de policitemia vera o como paliativo de metástasis óseas del cáncer de próstata.

En la actualidad el papel de la MN es de franco protagonismo.

### Tiroides: Hipertiroidismo y Cáncer

La terapéutica de las formas de hipertiroidismo, Basedow y Adenoma Tóxico, así como la aplicación en el cáncer de tiroides apenas ha cambiado. En el cáncer de tiroides se emplea el Iodo- $^{131}\text{I}$ .

En los cánceres diferenciados de tiroides que se muestran refractarios al  $^{131}\text{I}$

se puede utilizar el Lutecio-177, como ( $^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Ty}^3$ ) octreotate o  $^{177}\text{Lu-DO-TATATE}$  y  $^{177}\text{Lu-Octreotido}$  o  $^{177}\text{Lu-DO-TANOC}$ .

También se emplea el  $^{131}\text{I}$  en dos circunstancias: ablación de restos quirúrgicos, tras una tiroidectomía total y, sobre todo, en las metástasis.

### Tumores neuroendocrinos: $^{90}\text{Y}$ y $^{177}\text{Lu}$

Comprenden un grupo heterogéneo de tumores que se originan en las células neuroendocrinas de la cresta neural, glándulas endocrinas (médula adrenal, pituitaria y paratiroides), islotes localizados en tiroides y páncreas o en el sistema endocrino difuso (sistemas respiratorio y gastrointestinal). Exceptuando la localización pulmonar de los tumores de células pequeñas, la localización más frecuente de los TNE es el tracto gastroenteropancreático, existiendo gran variación entre órganos. En los últimos años se han evidenciado un aumento de la incidencia de los TNE, probablemente por los avances de las técnicas diagnósticas y, actualmente, se disponen de varias opciones terapéuticas que van desde el tratamiento quirúrgico, indicado únicamente en el tumor primario y en las metástasis hepáticas, hasta distintas opciones de tratamiento sistémico como la administración de péptidos marcados con radionúclidos (PRRT) indicada si el tumor primario es irreseccable o si hubiese metástasis de aquel. El tratamiento dependerá de la clínica, de la localización del tumor primario, de la extensión y carga tumoral, así como de la agresividad tumoral, expresada básicamente por el ki-67 (marcador de proliferación celular) y de la sobreexpresión de receptores subtipo 2 (sstrs2) para la somatostatina (SMS).

El tratamiento PRRT se viene aplicando varios años, durante los cuales los análogos  $^{90}\text{Y-DOTATOC}$  y  $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ , entre otros, se administraron con buenos resultados en el tratamiento de TNE me-

tastásicos inoperables. Las indicaciones incluyen:

- TNE metastásicos o inoperables de origen gastroenteropancreático o bronquial con sobreexpresión sstrs2.
- Feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma o carcinoma medular de tiroides que presenten sobreexpresión de sstrs2.

Los resultados obtenidos durante los últimos años con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, en el marco de ensayos clínicos, muestran un claro beneficio en cuanto a supervivencia libre de progresión y supervivencia global para los pacientes tratados.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo NETTER-1 que establece y confirma el protagonismo del tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE en el tratamiento de los TNE. El futuro de esta terapéutica está ligado a los resultados derivados de los ensayos en fase I/II. Otra publicación corrobora la eficacia del  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE en el cáncer diferenciado de tiroides yodorefractario que exprese sstrs2.

En el presente el  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE está autorizado por la Agencia Española del Medicamento, si bien su uso está todavía limitado por la vía del acceso individualizado a medicamentos en investigación o no autorizados. Sería deseable que en un futuro próximo se subsanase esta limitación y llegase a ser tratamiento de elección en los pacientes con TNE con metástasis o inoperables que, de por sí, tienen escasas opciones terapéuticas.

### **Tumores derivados de la cresta neural**

Paragangliomas, feocromocitomas y Neuroblastomas en la infancia.

El radiofármaco que se utiliza es **metayodobenciguánidina (MIBG)**. La selección de los pacientes es: pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos,

irresecables; con captación de MIBG; feocromocitoma con enfermedad metastásica progresiva; con o sin hipertensión; neuroblastomas inoperables al momento del diagnóstico; neuroblastomas en niños con enfermedad residual, recurrente o progresiva; carcinoma medular de tiroides metastásico o sintomático; tumor carcinoide metastásico o sintomático.

Se requiere bloquear la glándula tiroides para evitar la irradiación de ésta por el yodo libre que marca la MIBG. Además, es necesario instruir al paciente sobre los conceptos de protección radiológica. En niños, es indispensable que los padres participen en su cuidado durante el tratamiento.

Se debe evaluar previamente los parámetros volumétricos y bioquímicos del tumor, para tener un basal con qué comparar y evaluar la respuesta al tratamiento. También es preciso conocer los parámetros hematológicos, de médula ósea y de función renal basales, para determinar si el paciente es candidato al tratamiento. Por último, se debe conocer la medicación que utiliza el paciente, para determinar si hay drogas que interfieran con la captación o la retención del MIBG, cuyo uso se debe suspender por lo menos dos semanas antes del tratamiento.

**Administración de la MIBG:** Se diluye en 100 ml de solución salina, se administra vía endovenosa en una pieza aislada, se monitoriza la presión arterial y se dispone de Octreótido. En caso de pacientes con carcinoide o feocromocitoma, es necesario tener un betabloqueante como el propanolol. Se administra a una velocidad de 100 ml por 30 minutos y al final se lava la vía con solución salina.

Las dosis que hemos utilizado en niños están entre 100 y 200 mCi; en adultos, las dosis habituales varían entre 100 y 300, aunque a un paciente se le administró una dosis mayor, de 800 mCi/ciclo. Después de la administración, es necesario indicar

antieméticos que no interfieran con la captación de la MIBG (por ejemplo, domperidona) e hidratación abundante, controlando la presión arterial en feocromocitoma y el flushing, en carcinoide. Se recomienda no repetir el tratamiento por lo menos hasta cuatro semanas, en niños, o seis semanas, en adultos.

El seguimiento se realiza con gammagrafía con MIBG de cuerpo entero, valorándose semanalmente los parámetros hematológicos hasta la sexta semana y se vigila la presión arterial, ajustando la dosis de medicamentos. Se controla el peso en los niños, se controlan los parámetros volumétricos y bioquímicos del tumor y, al final del tratamiento, una gammagrafía con MIBG.

Resumen de resultados y conclusiones con MIBG terapéutico:

- Todos los pacientes tratados con MIBG tuvieron alivio sintomático.
- Los efectos adversos más frecuentes fueron anorexia, sensación nauseosa y depresión medular leve durante la cuarta a sexta semana. Sólo en un paciente hubo depresión moderada, pero asintomática.
- En pacientes con neuroblastoma, el tratamiento combinado de quimioterapia y MIBG ha dado muy buenos resultados.
- En pacientes con tumores neuroendocrinos, MIBG ha resultado eficaz y prolongado para el tratamiento sintomático.
- En lesiones pequeñas, menores de 2 cm, puede haber regresión volumétrica.
- En conclusión, se puede decir que el tratamiento con MIBG es seguro y bien tolerado en pacientes con tumores neuroendocrinos.

### Tumores hepáticos

Terapia intraarterial  $^{90}\text{Y}$ trio,  $^{131}\text{I}$ yodo-lipiodol,  $^{188}\text{Re}$ renio-lipiodol,  $^{188}\text{Re}$ renio-microesferas,  $^{166}\text{Ho}$ holmio-quitosano y  $^{166}\text{Ho}$ holmio-microesferas,

Entre todas las novedades de terapia isotópica es destacable la que utiliza ra-

dionucleidos vía intraarterial, que sirven esencialmente como opciones de tratamiento de radiación interna, tanto para los tumores de hígado primarios como metastásicos y que implican la aplicación de microesferas radiactivas implantables en ramas de las arterias hepáticas que alimentan tumores de hígado para proporcionar una alta dosis de radiación dirigida a tejido tumoral, mientras que ahorra el tejido hepático sano de los efectos peligrosos de radiación. El principio de esta opción terapéutica depende de la irrigación arterial preferencial única de tumores malignos de hígado en contraste con el suministro venoso, principalmente portal de los hepatocitos normales, así como cantidad en exceso de neovascularización arterial en el lecho tumoral. Por lo tanto, la terapia con radionucleidos intra-arterial puede proporcionar una exposición muy alta radiación al tejido tumoral, lo cual es imposible de alcanzar con la terapia de radiación externa debido a los efectos secundarios graves y por otra parte, la radiación puede ser dirigida a tejido tumoral selectiva con menos efectos secundarios. El itrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ), emisor de alta energía beta es el radionúclido preferido, que se utiliza para "marcar" las microesferas. Dos tipos de microesferas- $^{90}\text{Y}$  están disponibles comercialmente hechas de resina y vidrio. Muchos estudios en la literatura han demostrado que la terapia con microesferas marcadas con  $^{90}\text{Y}$  es una opción terapéutica locoregional eficiente y segura para los tumores de hígado primarios y metastásicos no resecales tales como carcinoma hepatocelular y metástasis de hígado a partir de cáncer colorrectal y cáncer de mama, así como los tumores neuroendocrinos.

Existen referencias, en un limitado grupo de estudios, del uso en algunas metástasis hepáticas de tumores relativamente poco comunes: melanoma, pancreático, renal, y cáncer de pulmón. Además de  $^{90}\text{Y}$  microesferas,  $^{131}\text{I}$ yodo-lipiodol,  $^{188}\text{Re}$

nio-lipiodol, <sup>188</sup>renio-microesferas, <sup>166</sup>holmio-quitosano y <sup>166</sup>holmio-microesferas han sido introducidos como productos radiofarmacéuticos alternativos para la terapia intra-arterial de los tumores del hígado.

Los tumores hepáticos, tanto primarios como metastásicos, constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, con una incidencia que va en aumento junto a un incremento de la prevalencia de estadios intermedios y avanzados de mal pronóstico. La radioembolización con Itrio-90 (RE-<sup>90</sup>Y) se presenta como una alternativa terapéutica prometedora en estos tumores frente a los tratamientos locoregionales aceptados en la práctica clínica pero aún sin determinar. La RE-<sup>90</sup>Y es una forma de braquiterapia que consiste en la administración de microesferas radiactivas marcadas con <sup>90</sup>Y a través de la arteria hepática. Se comercializan dos tipos de microesferas, las de resina (SIR-Sphere®) y las de vidrio (TheraSphere®), con diferentes características. El tratamiento implica una fase de planificación previa, con el fin de reducir las complicaciones al tiempo que administrar la dosis efectiva adecuada, y la posterior administración de las microesferas. La RE se basa en la doble vascularización hepática: el parénquima sano se irriga casi de forma exclusiva de la porta mientras que la irrigación de los procesos tumorales, tanto primarios como secundarios, depende de la arteria hepática. Esta dualidad permite administrar de forma altamente selectiva el tratamiento sobre el tejido tumoral, evitando el tejido sano.

Recientemente se han presentado en el congreso SEMNIM las microesferas marcadas con <sup>166</sup>Holmio que aportan la posibilidad de imagen gammagráfica confirmatoria de su localización exacta ya que tiene un pico de energía gamma.

### **Cáncer de próstata: <sup>223</sup>Radio**

El cáncer de próstata (CP) representa un problema de salud de primera magnitud,

pues se trata del tumor maligno más frecuente en varones europeos, con alrededor de 417.000 diagnósticos nuevos cada año. Se estima que, en España, unos 27.800 varones son diagnosticados anualmente de esta neoplasia. Alrededor de 5.500 fallecen como consecuencia de la misma y la prevalencia estimada a 5 años ronda los 102.000 pacientes.

A pesar de estas cifras, la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos donde la posibilidad de curación es elevada. Así, se estima que sólo en torno a un 5% de los pacientes se presentan en fase avanzada en el momento del diagnóstico. A éstos hay que sumar un 20-30% de pacientes que tras un diagnóstico de enfermedad localizada recaerán de forma sistémica.

En los pacientes con CP diseminado, el lugar predominante de enfermedad metastásica es el hueso. Las metástasis óseas (MO) son un evento frecuente (su frecuencia se estima entre el 65-85% en función de las series) y con repercusión clínica notable al generar síntomas como dolor, debilidad o deterioro funcional.

El tratamiento establecido para el cáncer de próstata avanzado incluye inicialmente la terapia de bloqueo androgénico. Este abordaje tiene una alta eficacia que se estima en un 80%. Sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo, con un promedio de 18-24 meses, progresando la mayoría de los pacientes a una situación denominada de “resistencia a la castración”. En este contexto existen opciones terapéuticas como los tratamientos que interfieren con el estímulo androgénico del crecimiento tumoral (abiraterona, enzalutamida), la inmunoterapia y la quimioterapia con taxanos, entre otros. Si los pacientes presentan metástasis óseas osteoblásticas multifocales se administran tratamientos sistémicos o radioterapia externa y, si son incontrolables, los radiofármacos terapéuticos con afinidad ósea

pueden ofrecer beneficio paliativo significativo. Así, la decisión terapéutica está condicionada por la presencia o ausencia de síntomas, por el tiempo de doblaje del antígeno prostático específico (PSA) y por la distribución de la enfermedad metastásica (presencia o ausencia de metástasis viscerales versus solo enfermedad ósea).

**“Informe de posicionamiento terapéutico PT/VI/02032015 (MISSSI). Posicionamiento de radio-223 (<sup>223</sup>Ra) (Xofigo®).**

*El Xofigo ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.*

*Xofigo es un radiofármaco que se presenta como solución inyectable a una concentración de 1.000 kBq/ml. Cada vial de 6 ml contiene 6 MBq de dicloruro de radio-223 (<sup>223</sup>Ra) en la fecha y hora de referencia. El <sup>223</sup>Ra es un emisor alfa con un periodo de semidesintegración de 11,4 días. La desintegración radiactiva del <sup>223</sup>Ra genera radionucleidos de corto periodo de semidesintegración, emitiéndose un 95,3% de la energía en forma de partículas alfa (energía de 5-7,5 MeV), un 3,6% en forma de partículas beta (promedio de energía de 0,445 MeV y 0,492 MeV) y un 1,1% en forma de radiación gamma (energía de 0,01-1,27 MeV).*

*Debe ser administrado exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionucleidos, en centros asistenciales autorizados y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico cualificado.*

*La actividad recomendada del dicloruro de radio-223 (<sup>223</sup>Ra) es de un total de 6 inyecciones de 50 kBq por kg de peso corporal mediante inyección intravenosa lenta (hasta 1 min.), administradas cada una a intervalos de 4 semanas. No es necesario ajustar la actividad en pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal.*

*Deben suprimirse los suplementos de calcio*

*y fosfatos y/o vitamina D en los días previos al tratamiento con dicloruro de radio-223 (<sup>223</sup>Ra).*

*La quimioterapia concomitante con Xofigo puede tener efectos aditivos sobre la supresión de la médula ósea.*

**Farmacología**

*El dicloruro de radio-223 (<sup>223</sup>Ra) es un radiofármaco para tratamiento emisor de partículas alfa. El radio (<sup>223</sup>Ra) imita al calcio y se une selectivamente al hueso, específicamente a áreas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita ósea. La elevada energía de transferencia lineal de las partículas alfa (80 keV/micrómetro) ocasiona rupturas de las cadenas dobles de DNA en las células tumorales adyacentes con mucha frecuencia, causando un potente efecto citotóxico. También provoca efectos adicionales en el microambiente tumoral incluyendo los osteoblastos y osteoclastos. El recorrido de las partículas alfa del radio (<sup>223</sup>Ra) es menor de 100 micrómetros (menos de 10 diámetros celulares), lo que minimiza el daño al tejido normal circundante.*

*La indicación autorizada de dicloruro de radio-223 (<sup>223</sup>Ra) es el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a castración, metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Por tanto, de esta indicación se desprende que puede administrarse tanto en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia como en pacientes que no han respondido a quimioterapia de primera línea.*

*El tratamiento actual del cáncer de próstata metastásico resistente a castración incluye medicamentos que interfieren con la estimulación androgénica del crecimiento del cáncer de próstata (abiraterona, enzalutamida), inmunoterapia (Sipuleucel-T) y quimioterapia citotóxica con taxanos (docetaxel y cabazitaxel). No existen tratamientos curativos.*

*Xofigo es un radiofármaco para tratamiento marcado con radio (<sup>223</sup>Ra) emisor de partículas alfa. No existen actualmente radiofármacos emisores alfa aprobados en la Unión Europea. Es una opción terapéutica novedosa que, por*

su mecanismo de acción como emisor alfa, difiere tanto de los tratamientos existentes que son antihormonales o quimioterápicos como de ciertos radiofármacos emisores beta autorizados. La avidéz del dicloruro de radio-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) por el hueso permite que sea captado selectivamente y retenido de forma prolongada en áreas con aumento de actividad osteoblástica y, así, depositar radiación de energía elevada (alfa) en las mismas. Se recomienda que los pacientes tengan un rastreo óseo previo para tener una valoración global de su afectación ósea.

Otros radiofármacos terapéuticos actualmente autorizados, como el samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) leixidronam (Quadramet) y el cloruro de estroncio ( $^{89}\text{mSr}$ ) (Metastron), tienen también afinidad por el tejido esquelético y se concentran en áreas de intercambio óseo asociados con hidroxapatita. Sin embargo, son radiofármacos emisores de partículas beta que, debido a su largo recorrido, provocan toxicidad de las células hematopoyéticas de la médula ósea. Por tanto, se restringe su uso principalmente como tratamiento paliativo del dolor óseo en pacientes con metástasis esqueléticas osteoblásticas. Actualmente su uso es escaso y se prescriben únicamente en estadios muy avanzados de la enfermedad, a medida que disminuye la calidad de vida, y después de otros tratamientos.

El dicloruro de radio-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) emite partículas alfa, que tienen recorrido más corto que las partículas beta permitiendo así reducir la toxicidad a los tejidos sanos adyacentes a la metástasis como por ejemplo la médula ósea. En este sentido, la dosis de radiación absorbida por la médula ósea de un adulto es de 4 Gy para Quadramet, 1,7 Gy para Metastron y 0,49 Gy para Xofigo.

Se ha comunicado recientemente por la empresa BAYER, que el Dicloruro de radio-223 (Xofigo<sup>®</sup>) produce un aumento del riesgo de fallecimientos y fracturas en un ensayo clínico aleatorizado con Xofigo administrado en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC) que nunca habían recibido quimioterapia (15396/Ensayo ERA-223). Hasta que no finalice el análisis de los resultados de dicho estudio se recomienda no tratar con Xofigo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona a pacientes con CPRC.

Por otra parte, la Agencia Europea del Medicamento el pasado 1 de diciembre de 2017 publicó una alerta sobre el uso combinado de dicloruro de radio-223 (Xofigo<sup>®</sup>) con abiraterona (Zytiga<sup>®</sup>) y corticoides, expresando que un ensayo clínico en curso de este medicamento para el cáncer de próstata muestra un mayor riesgo de muerte fracturas. Un comité independiente, responsable de la supervisión, informó una tasa de muerte del 27% (109 de 401 pacientes) para la combinación de Xofigo<sup>®</sup> en comparación con el 20% (82 de 405 pacientes) para la combinación de placebo.

También las fracturas ocurrieron con mayor frecuencia con la combinación de Xofigo<sup>®</sup> que con la combinación de placebo (24% versus 7%).

Los pacientes en este estudio ya no son tratados con Xofigo<sup>®</sup> y todos los pacientes involucrados están siendo monitoreados de cerca.

Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará los resultados completos de este estudio, así como otros datos disponibles para evaluar su impacto en el uso autorizado de Xofigo<sup>®</sup>. Mientras se completa la investigación se pide a los médicos que no usen Xofigo<sup>®</sup> en combinación con Zytiga<sup>®</sup> y prednisona / prednisolona para tratar pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

## Óseoarticular

*Tratamiento paliativo dolor óseo:*  $^{153}\text{Sm}$ Samario,  $^{89}\text{Sr}$ Stroncio ( $^{89}\text{Sr}$ -Cloruro),  $^{186}\text{Re}$ Renio ( $^{186}\text{Re}$ -difosfonato o  $^{186}\text{Re}$ -etidronato),  $^{177}\text{m}$ Estaño ( $^{177}\text{mSn}$ -DTPA).



*Tratamiento de metástasis escleróticas:*  $^{223}\text{Ra}$ -radio

Radiosynoviectomía:

- Pequeñas articulaciones:  $^{169}\text{Er}$ bio (citratado o coloides), Holmio-166 ( $^{166}\text{Ho}$ -macroagregados de hidróxido férrico o  $^{166}\text{Ho}$ -FHMA).
- Medianas articulaciones:  $^{186}\text{Re}$ nio coloides
- Articulación de la Rodilla:  
 $^{90}\text{Y}$ -citratado,  $^{90}\text{Y}$ -silicato y  $^{90}\text{Y}$ -coloides  
Samario-153 ( $^{153}\text{Sm}$ -hidroxiapatita o  $^{153}\text{Sm}$ -PHYP)

## Linfomas

El  $^{90}\text{Y}$ -Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>) es un nuevo agente de radioinmunoterapia (RIT) aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en febrero de 2002 y por la Agencia Europea del Medicamento en enero de 2004, que está disponible en nuestro país desde enero de 2005. Se trata de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD20, unido al Itrio-90 mediante el Tiuxetan, que constituye un enlace covalente muy estable. Aunque se ha demostrado eficaz para el tratamiento de diversos linfomas CD20 +, la única indicación aceptada en la actualidad es el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B, CD20 +, en recaída o refractario al tratamiento con Rituximab.

En esta formación continuada no comentaremos las particularidades del otro anticuerpo monoclonal anti-CD20 marcado con un isótopo radiactivo el  $^{131}\text{I}$ -Tositumomab (Bexxar<sup>®</sup>), también indicado para el tratamiento del linfoma folicular, puesto que todavía no está comercializado en la Comunidad Europea y tan sólo está disponible en Estados Unidos.

Los linfomas no hodgkinianos indolentes o de bajo grado, cuyo paradigma es el linfoma folicular (LF), suelen responder favorablemente a cualquiera de los numerosos tratamientos de que se dispone. Sin embargo, la mayoría de pacientes recae al

cabo de un tiempo y precisa nuevas alternativas terapéuticas, de manera que el LF en estadio avanzado se considera hoy en día una enfermedad incurable. El tratamiento depende de la extensión inicial y la sintomatología. Así pues, se ha demostrado que en los estadios avanzados sin sintomatología, el tratamiento no mejora la supervivencia, por lo que se ha optado por no tratar estas formas iniciales asintomáticas. Por otro lado, las formas localizadas suelen tratarse únicamente con radioterapia local, con la que se obtienen índices de curación del 50% en los casos en estadio I-II, o con la asociación de quimioterapia y radioterapia, con cuya combinación parece que se consiguen respuestas más prolongadas. Sin embargo, más del 80% de los pacientes con LF se hallan en estadio avanzado al diagnóstico, habitualmente con afectación ganglionar supra e infradiafragmática e infiltración de la médula ósea. En esta situación clínica el abanico de posibilidades terapéuticas es muy amplio y abarca la abstención terapéutica (apropiada para pacientes asintomáticos, en especial si son de edad avanzada), diferentes formas de radioterapia, monoterapia con agentes alquilantes (clorambucilo), poliquimioterapias con y sin antraciclínicos, análogos de las purinas (fludarabina) solos o en combinación, diferentes formas de inmunoterapia (interferón y anticuerpos monoclonales, entre ellos el anti-CD20 o rituximab) y, por último, trasplantes de precursores hemopoyéticos (autólogo o alogénico). La falta de acuerdo sobre qué tratamiento es el más adecuado, deriva de que ninguno de ellos ha demostrado ventajas en cuanto a la supervivencia de los pacientes. En realidad, la historia natural del LF sigue siendo la de una enfermedad que responde al tratamiento, pero que reaparece al cabo de un tiempo, con la particularidad que los periodos libres de enfermedad se van acortando y las recidivas son cada vez más frecuentes. Al final, muchos de estos lin-

fomas indolentes se hacen resistentes a la quimioterapia, o evolucionan hacia formas más agresivas. Por ello, la supervivencia del linfoma folicular no ha mejorado en los últimos 20 años, a pesar del descubrimiento de nuevas alternativas terapéuticas. Así pues, el LF sigue siendo un problema terapéutico no resuelto y en el que claramente se precisan nuevas estrategias terapéuticas.

### Conclusiones previas

Se debería aprovechar la generosidad de la Fundación Amancio Ortega y, en cumplimiento de sus indicaciones, emplear su aportación en la compra de equipos para Oncología: comprar una Gammacámara SPECT-TC y un segundo PET-TAC, ambos equipos para el Servicio de MN del H.U.V.A. Por otra parte, habría que tomar en consideración, previo examen de listas de espera utilizando el Nomenclátor, de incorporar ó no, una segunda Gammacámara SPECT-TAC en el Servicio de MN del Hospital Santa Lucía. Para terminar expongo unas breves conclusiones:

- 1<sup>a</sup>: Sustituir, al menos una Gammacámaras SPECT, en concreto la SOPHA adquiriendo para el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca una Gammacámara SPETC-TAC.
- 2<sup>a</sup>: Adquirir un segundo PET-TAC para el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca que permita una atención en el tiempo adecuado a los pacientes oncológicos.
- 3<sup>a</sup>: Incrementar la plantilla de profesionales mediconucleares.
- 4<sup>a</sup>: Ampliar las habitaciones radioprotectadas para permitir la atención terapéutica a los pacientes oncológicos tributarios de la Terapia con radionucleidos que como he expuesto ha experimentado un incremento más que notable.

### Bibliografía

- Del Geiger-Müller al tomógrafo de Positrones (P.E.T.). *La Medicina Nuclear en Murcia. Perfil histórico de su desarrollo.*
- *Medicina Nuclear en España: alta tecnología 2013.* A.M. Soriano Castrejón, E. Prats Rivera, J.C. Alonso Farto, J. Vallejo Casas, A. Rodríguez Gasens, J. Setoain Perego, J. Arbizu Lostao y miembros del comité ejecutivo de la SEMNIM. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.* 2014; 33(6): 378-381.
- *El nomenclátor y unidades relativas de valor como unidades de gestión.* Editorial de la SEMNIM. Editorial. M. Mitjavila y D. Berra. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.* 2016; 35(6):349-350.
- *Efectividad Terapéutica y seguridad de la radioembolización con microesferas marcadas con Itrio-90 en tumores hepáticos: Revisión sistemática y metaanálisis.* Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 2016/74.
- *Medicina Nuclear en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los tumores neuroendocrinos: un ejercicio multidisciplinar.* M. Estorch Cabrera. Presidenta del Grupo de Trabajo de Endocrinología de la SEMNIM. 36 Congreso Nacional de la SEMNIM. 24-26 de mayo de 2017.



# 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.

*Directores Generales de Universidades D. Juan Monzó, y de Salud Pública D. José Carlos Vicente. Decano de la Facultad de Medicina UM, Ilmo.*

*Dr. Miguel Salom.*

*Vicerrectora de Investigación de la UCAM, Ilma.*

*Dra. Estrella Nuñez.*

*Vicerrector de Investigación UMU, Ilmo. Dr.*

*Antonio J. García.*

*Presidentes del Colegio Oficial de Médicos*

*Dña. Isabel Montoya y de Odontólogos D. Óscar Castro.*

*Concejal de Salud Deportes del Ayto. Murcia,*

*Dr. Felipe Coello.*

*Diputado PSOE, Dr. Rafael González Tovar.*

*Diputado PP, Dr. Domingo Coronado.*

*Diputada Congreso, Dña. M<sup>a</sup> Dolores Bolarín.*

*Secretario General. Fundación Hefame,*

*D. Enrique Ayuso.*

*Sr. Comandante Enfermero Base Aérea de Alcantarilla, D. Juan Sevilla .*

*Excelentísimos e Ilustrísimos Presidentes y Directores de las Academias hermanas: Alfonso X el Sabio, D. Juan Martínez Castaño; Farmacia D<sup>a</sup> Isabel Tovar y Veterinaria D. Cándido Gutiérrez. Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos de nuestra Real Academia*

*Señoras y Señores*

**F**elicitaciones al Dr. Ginés Madrid, secretario general de nuestra Real Academia por la forma tan ordenada y comprensible que ha presentado nuestras actividades durante 2017. Me uno al agradecimiento de las empresas y sociedades que nos han ayudado, y mi sentimiento al recordar al Dr. Manuel

Fuentes Aynat, el más veterano en edad de los nuestros. No vive ninguno de los académicos que me acompañaron al ingresar en esta institución, pero se suple con la llegada de todos vosotros que me habéis dado lo mejor de vuestra amistad y compañerismo.

Agradezco el magnífico discurso de nuestro académico de número Dr. Jose Antonio Nuño; tiene un valor histórico evidente; cuando pasen los años se valorará mucho más que ahora su aportación a la medicina de murciana como introductor de la especialidad de medicina nuclear en nuestra región; a pesar de estar ya jubilado mantiene un interés y colaboración constante por el servicio que dirigió en el Hospital desde 1977 hasta su jubilación. demuestra que ha sido siempre un buen gestor, que tanta falta hacen en nuestros hospitales.

Mi felicitación a los premiados Dña María Lorca, D. Ginés Luengo y D. Kyrlylo Magaletsky con nuestro agradecimiento a las entidades patrocinadoras el Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos y el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia. Les animo que continúen con su interés en la investigación clínica y en el estudio, que serán fundamentales para un progreso científico en el bien de los pacientes. Platón en el diálogo *Parménides*, escribe:

*«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»*

A En la obra de Wulff “*Introducción a la filosofía de la medicina*” del 2002 se hace la siguiente reflexión:

*El progreso médico se ha asociado a la expectativa de que gradualmente seremos capaces de curar cada vez más enfermedades, y en consecuencia cada vez quedaran menos en-*

*fermedades con la etiqueta de incurables, pero el enfoque biológico de la enfermedad sugiere que esta expectativa es ilusoria; la constante interacción con el medio ambiente, los cambios que nos vemos obligados a ver en la sociedad postindustrial, van a producir inevitablemente nuevos problemas en relación con la salud.*

Sobre esos cambios quiero destacar la constante interacción con el medio ambiente, a los avances tecnológicos y la capacidad para ser incorporados de una forma sostenible dentro de un sistema sanitario.

El escocés Conrad Hal Waddington en 1953 acuñó el término “epigenética” para referirse al estudio de esas interacciones entre genes y ambiente que se producen en los organismos. Desde el inicio del siglo XXI vamos conociendo cada vez mejor las consecuencias para nuestra salud de la interacción genoma-medio ambiente y como éste último puede inducir cambios hereditarios en la expresión de algunos genes sin llegar a modificar la secuencia del ADN. Cada persona tiene dos mapas genéticos: el suyo y el microbioma, constituida por los genes de las bacterias que pululan por su cuerpo. Los investigadores creen que el microbioma es el eslabón perdido que relacionaría los factores genéticos y los ambientales en la aparición de enfermedades, base fundamental de la medicina personalizada. Se investiga la importancia de la alimentación desde el nacimiento y en las distintas etapas de la vida y se está estudiando, por ejemplo, si la ausencia de ciertas bacterias intestinales podría influir, entre otros órganos, sobre el cerebro, con la aparición del alzhéimer o párkinson y el envejecimiento.

Hace poco 5 Premios Nobel de Medicina participaron en julio de 2017 en una reunión auspiciada por la Fundación Premios Jaime I de Valencia, “*el milagro que viene*”, del progreso de la medicina en lo que queda de siglo; tan interesante tema a sido tratado en otros foros (HM en Madrid, Fundación Clínica Rocío Vázquez en Sevilla), y voy a citarles algunas conclusiones: ojos biónicos para ciegos,

piel regenerada para quemaduras, píldoras para combatir la resistencia a los antibióticos, células adiestradas para combatir la infección, la patología mitocondrial en las enfermedades raras, y técnicas basadas en la optogenética un método que consigue activar y desactivar grupos de células; la nanomedicina que hace llegar los medicamentos a áreas del cuerpo muy específicas. La industria considera probable que el primer riñón este impreso en 3D dentro de un año y el primer corazón en el 2025. El desafío de crear un pulmón o un corazón y producirlo en serie es enorme.

Son ejemplos del peso creciente de las empresas tecnológicas en el mundo de la salud. Cuando Mark Zuckerberg anunció que iba a donar 3000 millones de dólares a la investigación médica, nadie se sorprendió. La influyente publicación *Politico* llama a Bill Gates «el médico más poderoso del mundo». No en vano es el segundo mayor donante de la Organización Mundial de la Salud, solo por detrás de Estados Unidos. ¿Qué ha cambiado? Que la enfermedad se aborda ahora como un problema de ingeniería. ¿Por qué este enfoque es diferente? Por el planteamiento multidisciplinar. Cuatro tecnologías avanzan a ritmo frenético: son la inteligencia artificial, la computación, la genética y los sensores que monitorizan nuestras constantes. Su convergencia es revolucionaria.

En 2017 el director ejecutivo de la Fundación de Investigación HM Hospitales, el Dr. Cristóbal Belda opina los grandes retos confluyen en uno solo como es la sostenibilidad de los sistemas sanitarios asimilando todos los avances que ya están aquí y los que están por llegar. Es un problema organizativo capaz de incorporar esos avances de una forma sostenible en los citados los sistemas.

Así mismo el reto para los gobiernos consiste en que las políticas públicas han de acelerar la difusión de tecnologías costo-efectivas, la medicina de precisión, las nuevas técnicas para la selección de pacientes, la calidad técnica y la equidad en el acceso a los tratamientos que benefician a determinados grupos

de población que la sociedad considere particularmente necesitados o vulnerables, y de ralentizar la difusión de tecnologías costosas e insuficientemente evaluadas, garantizando que se genera suficiente evidencia experimental sobre su uso. El potencial de la biotecnología es enorme, pero debemos progresar de una manera social y éticamente responsable.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia quiere ser un centro vivo, dinámico y un lugar de encuentro para los investigadores. Para el presente ejercicio, la Real Academia se plantea como objetivos generales los siguientes:

- 1) Nuestra Institución fue reconocida por el Consejo de la Transparencia de la Región de Murcia, en la evaluación realizada el pasado mes de julio, como modelo de Corporación de Derecho Público. Seguir profundizando en el ámbito de la transparencia de manera que la ciudadanía pueda ser partícipe de todo lo que acontece en el seno de la Academia.
- 2) Nuestra organización pasó a llamarse Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, como forma de ajustarse más adecuadamente a la situación actual y deseamos retomar las actividades itinerantes que la Academia realizó en otra época, y añadir en colaboración con el Colegio Oficial de Médicos la distinción y reconocimiento a profesionales jubilados destacados en sus ámbitos de actuación dentro de nuestra Comunidad Autónoma
- 3) En la apertura de actividades del año pasado destacamos la necesidad de fortalecer un acercamiento o reconciliación para superar la fragmentación entre ciencias experimentales, sociales y humanidades abogando 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 intención de

la Junta de Gobierno, destinar espacio en el programa científico, para incluir actividades con una mayor orientación a la difusión del humanismo médico y poder cumplir, de esta manera, otra de las misiones de la Academia. Ya se encuentran en cartera dos ciclos orientados a el Cine y la Medicina y Arte y Medicina.

- 4) Buscar sinergias abriendo, más todavía, colaboraciones conjuntas con otras Academias hermanas. Este es, además un deseo y una recomendación por parte del consejo de Academias. En este sentido se programarán dos jornadas completas para debatir acerca de los antibióticos (en el 90 aniversario del descubrimiento de Fleming), juntamente con las Academias de Farmacia y de Ciencias Veterinarias, y también sobre la gripe en general, desde el punto de vista histórico, epidemiológico y clínico, con las Academias Alfonso X El Sabio, de Farmacia y de Ciencias Veterinarias.

Seguimos comprometidos e ilusionados con nuestro servicio a la Región de Murcia y los murcianos, a brindar nuestra colaboración con nuestros representantes políticos y grupos sociales comprometidos con la salud.

He dicho

# Académicos Numerarios



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

**Académico Numerario**

**Apertura y bienvenida**

**Excmo. Sr. D. Fernando López Miras**

Presidente del Gobierno de la Comunidad Autónoma 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

**Acompañan al recipiendario al estrado**

**Ilmo. Sr. D. Aurelio Luna Maldonado**

**y Ilmo. Sr. D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz**

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

**Discurso de recepción**

**‘Hacia la competencia médica desde las evidencias  
científicas y los valores éticos’**

**Ilmo. Sr. D. Rafael Pacheco Guevara**

Jefe de la Unidad de Medicina Legal y Ética Médica  
del Hospital General Universitario "Reina Sofía" de Murcia

**Discurso de contestación**

**Ilmo. Sr. D. Tomás Vicente Vera**

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

26 de abril de 2018





# Hacia la competencia médica desde las evidencias científicas y los valores éticos

✿ **Rafael Pacheco Guevara** ✿

Jefe de la Unidad de Medicina Legal y Ética Médica del Hospital General Universitario "Reina Sofía" de Murcia

*Excmo. Sr. Presidente de la Comunidad Autónoma de Murcia,  
Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, autoridades, académicos, familiares, amigos, señoras y señores.*

## **Agradecimiento:**

Mi agradecimiento a esta bicentenario e ilustre institución, que es templo del pensamiento, la reflexión y el conocimiento médico, a los ilustrísimos académicos que me propusieron, a quienes me votaron y a mis padrinos.

## **Dedicatoria:**

A mis padres y a mi hermano Manolo, ausentes. A mi esposa, mis tres hijos, mi nieta y mi hermano gemelo.

## **Preámbulo:**

Lo que les voy a exponer es reflejo del bagaje adquirido durante una trayectoria profesional (clínica, docente y gerencial), de casi cuarenta años, como médico hospitalario y profesor universitario. Además de sentirme orgulloso de poder cumplir con este reglamentario e inexcusable requisito, pretendo que sea un



Discurso de D. Rafael Pacheco Guevara durante su nombramiento como Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia. Le acompañan en el estrado, de izquierda a derecha: D. Tomás Vicente Vera, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D. Fernando López Miras, D. Manuel Villegas García y D. Ginés Madrid García.

análisis crítico y útil, con aporte de ideas al debate sociosanitario.

Cinco serán los mensajes fundamentales de este texto:

1. Sin ética, no es medicina.
2. La evidencia científica no debe prescindir de la conciencia humanista.
3. Ser médico es mucho más que ser experto en biología humana.
4. La muerte no es el fracaso de la medicina, tampoco la inmortalidad es su objetivo.
5. La joya de la corona española, el SNS, tiene amenazada su «Sostenibilidad».

## 1. La medicina: una ciencia social

La acción curativa es muy anterior a la ciencia médica, casi tan antigua como lo es el *Homo sapiens*. Inmediatamente después de que un primate, debido al desarrollo del neocórtex cerebral, adquiriera la necesaria madurez mental para ser consciente de la temporalidad de la vida, surgieron: el miedo, la incertidumbre y la ansiedad ante la muerte.

Alcanzado mediante un proceso natural evolutivo ese primitivo nivel intelectual, afloran unos sentimientos básicos, junto a los instintos. Conforme se va teniendo certeza de la fragilidad, vulnerabilidad y temporalidad del proceso vital, se empieza a temer por el futuro personal y por el de la prole. Nadie ha demostrado que el resto de los animales tenga esa capacidad: reconocen la muerte de sus congéneres, pero ignoran su propio e irremediable destino.

Desde una perspectiva antropológica y cultural, el empeño por intentar reparar los inconvenientes generados por la enfermedad constituye una constante humana, así como lo es la ingenua atribución a un origen sobrenatural: por castigo, como advertencia o por venganza. Ese primer homínido experimentó el deterioro de su plenitud física como lo que era: una merma en sus capacidades de supervivencia. Comprobando que la enfermedad entorpecía y dificultaba su subsistencia y defensa colectiva, pronto intentó subsanarla.

Contra el pánico provocado por la muerte, surgió la *magia* (que le otorgaba un origen no natural), después el *mito* (como relato para la explicación del mundo) y, finalmente, el *rito* (relacionado con una deidad, generadora del origen y del final). Pronto se vinculó a la sanación con la santidad; solo en esa altísima instancia podría generarse.

Etimológicamente, lo sano y lo santo están muy relacionados (como magistralmente argumentó el médico polaco Andrzej Szczeklik, en un interesante libro, titulado *Catarsis*). De ahí que, antes que ser empírica y científica, durante miles de años la medicina tuviera un

carácter mágico-religioso, que aún no ha desaparecido totalmente (todavía hoy, mejoraremos, solo «cuando Dios quiere».

Se necesitó al sanador (chamán, brujo, hechicero...) y se depositó en él, por sus conocimientos y contactos con el más allá, la esperanza en la curación. Evidentemente, desde los comienzos, el curandero gozó de prestigio, presentándose siempre como un médium de la voluntad de un ser superior. La sanación derivaba de la decisión de Dios, a través de las palabras mágicas del chamán, y por sus conocimientos revelados sobre las plantas, los animales y los designios astrales. La sociedad (antes, la tribu) precisó confiar en quienes conocían y detentaban las soluciones a sus problemas de salud, por lo que les otorgó autoridad y una serie de prerrogativas, en función de su importante misión.

Los primeros pasos de la medicina racional y científica se dieron en los siglos VI y V antes de Cristo, en el mundo heleno, donde se hizo de la medicina un saber técnico, basado en el conocimiento científico de la naturaleza. Muy acertadamente, el doctor Soriano Palao, académico correspondiente de esta docta institución, cita en su discurso de entrada a la Academia a varios de los que constituyeron esa gran hazaña humana: Alcmeón de Crotona, los itálicos Hipón y Filolao, Ico de Tarento, Eurifonte, Tesias, Polícrito y el gran Hipócrates de Cos.

## 2. Sin ética no es medicina

Las licencias no le fueron concedidas al sanador a cambio de nada. Se le permitió entrar en la privacidad y en la intimidad de personas y hogares en beneficio de los propios enfermos, y confiando en su sigilo, discreción, conocimiento y honestidad. La Medicina es un servicio que se fundamenta en una relación de ayuda, y el médico, de manera inherente a su trascendental cometido, ha de comportarse como un *Homo ethicus*.

*Homo sapiens* y *Homo ethicus* (sabio y honrado):

*origen y esencia de la dualidad que caracterizó siempre a la medicina, que es ciencia y es arte. No era concebible, ni admisible, que aquél que perseguía el bien de las personas y lo hacía por delegación divina, albergara intenciones o intereses espurios, alejados de la virtud, la nobleza y la bondad. Por lo tanto, y desde siempre, la ética acompañó e impregnó a la medicina.*

Pedro Laín Entralgo estableció magistralmente la esencia del acto médico, como un encuentro entre dos agentes:

el uno, dotado de saberes, habilidades y destrezas y, el otro, que ha sufrido una pérdida.

La enfermedad siempre lo es:

*no solo es flaqueza de la salud, también es disminución de libertad, movilidad, capacidad y, con frecuencia, de autoestima.*

Para que ese encuentro sea útil y productivo, tendrá que estar presidido por la confianza, que solo surgirá en el estricto entorno de la esfera de privacidad. El médico se constituye en un confidente necesario para el paciente.

## 3. Profesión y profesionalidad

Merece la pena detenerse en el significado y contenido de la palabra profesional. Entiendo que lo es quien, además de acumular conocimientos y competencias, es capaz de profesar un específico código de valores morales.

Con la evolución de algo tan vivo como es el lenguaje, la palabra profesional ha adquirido tanta importancia que, en la actualidad, es tenido por tal, todo el que desempeña bien su cometido laboral. Pero no siempre fue así; solo era considerado profesional aquel al que, paralelamente al dominio de su oficio, se le exigía una irreprochable conducta ética. Por ello, los primeros profesionales fueron sacer-

dotes, magistrados y médicos. Así fue la universidad medieval europea: teología, derecho y medicina.

Eran inconcebibles unos ministros eclesiásticos que no vivieran con arreglo a la doctrina que predicaban, unos magistrados que no siguieran y aplicaran la ley con justicia y objetividad o unos médicos que no ejercieran su profesión con absoluto respeto y dedicación a los enfermos. La profesionalidad será el distintivo que les caracterizará a todos ellos. Lo que hacen, por su enorme interés y repercusión social, han de hacerlo con capacidad, rigor y limpieza moral.

Para la Organización Médica Colegial, *«la profesión médica es la ocupación basada en el desempeño de tareas encaminadas a promover y restablecer la salud y a identificar, diagnosticar y curar enfermedades, aplicando un cuerpo de conocimiento especializado propio de nivel superior, en la que preside el espíritu de servicio y en la que se persigue el beneficio del paciente, antes que el propio»*. Nadie duda acerca de que al médico se le tenga por un profesional.

#### 4. Ética, bioética, deontología y ley

Considero imprescindible, para una óptima recepción de mi mensaje, aclarar las diferencias fundamentales entre los distintos mundos (ética, bioética, deontología y ley) que conforman este específico universo conceptual.

Cuando nos referimos a la **Ética**, hablamos de los valores, de esas intangibles abstracciones que, sin embargo, son esenciales para todas las personas y todos los grupos humanos. Sin ellos, no existe sociedad. Hasta tal punto es así, que son estos los que diferencian a unas de otras. Más importancia, aún, tiene su jerarquía. Al respecto, solo es necesario cruzar el mediterráneo y constatar el respeto concedido en otros países a la discrepancia política, la libertad religiosa o la crítica social. Los valores más relevantes de nuestra sociedad occidental tienen origen grecolatino y

judeocristiano: dignidad, libertad, responsabilidad y justicia.

La **Bioética** (ética de lo biológico) pretende el acercamiento a determinados dilemas vitales, desde la óptica de los valores morales. Estos, los valores morales, son sus herramientas. Es muy importante en medicina, pero no es exclusiva de las ciencias médicas. El descriptivo vocablo se debe a un bioquímico estadounidense, profesor de oncología: Potter (1970). Una disfunción puede enfocarse desde una mirada anatómica, bioquímica, fisiológica, histológica, psicológica, etc. Cuando el análisis se hace desde la óptica de los valores éticos, nos movemos en el ámbito de la bioética. Es mediante la reflexión y el debate como se alcanza alguna conclusión. El Prof. Diego Gracia Guillén, principal referente nacional de esta disciplina, recomienda ante los dilemas éticos optar por cursos o soluciones intermedias. Imprescindible citar el documento de consenso denominado Convenio de Oviedo (*Convenio del Consejo de Europa sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina*), suscrito el 4 de abril de 1977. Es reconocido como uno de los más importantes textos de la bioética europea. La Bioética ha adquirido un importante protagonismo por determinadas circunstancias sociales, como son el gran avance de la medicina desde la aparición de los antibióticos y la importancia adquirida por los derechos individuales de las personas. Además, el sida constituyó un importantísimo catalizador para su avance.

La **Deontología** (etimológicamente tratado de los deberes) es la ética específica de una determinada profesión. Por eso, siempre va acompañada del apellido correspondiente: deontología médica, farmacéutica, enfermera, etc. Es unánime considerar al *Juramento Hipocrático* (Siglo V, antes de Cristo) como el texto deontológico más antiguo, regulador de las obligaciones básicas del médico. Se sabe con certeza que no fue escrito por Hipócrates, sino por algunos de sus discípulos, siguiendo sus enseñanzas. Herederos de ese primitivo escrito son los actuales códigos de ética y

deontología médica, elaborados por los colegios profesionales y actualizados periódicamente, según dicta el avance sociocultural y el de la ciencia médica.

Finalmente, la Ley es la norma escrita y de obligado cumplimiento, imprescindible para la convivencia ciudadana y la paz social. Se suele fundamentar en la moralidad social más imperante, hasta tal punto que podemos afirmar que la ética legitima a la ley. Basta oír los preámbulos de nuestros principales textos sanitarios para comprobar cómo el legislador ha justificado el articulado en principios de carácter moral. Cuando un concepto ético adquiere un importante arraigo social, evoluciona a precepto legal; lo que venía siendo respetado y reconocido, pasa a ser, además, de obligado cumplimiento. Sucede así con el secreto, que siendo muy valorado por la sociedad en general, adquiere la connotación de exigible para los médicos y el resto de profesionales sanitarios.

## 5. Dualidades médicas

Según Aldo Pellegrini, «*la medicina es la más humana de las artes, la más artística de las ciencias y la más científica de las humanidades*». La sociedad nos confía el importante cometido de la ciencia médica y nos dota de autoridad, poder y prestigio. Nos respeta y, como contraprestación, nos exige competencia, responsabilidad y decencia.

Para ser médico es imprescindible aunar armónicamente un conjunto de aptitudes y actitudes. Hasta tal punto es así que, sin esa conjunción, muy difícilmente se logrará ser un buen profesional de la medicina. El buen médico ha de ser magnánimo, lo que literalmente significa poseer grandeza de alma. Siempre se ha mantenido que nuestro ejercicio responde a esa dualidad: arte y ciencia. El genial Leonardo da Vinci simbolizó la unión, dejando escrito que para desarrollar una mente completa era conveniente estudiar la ciencia del arte y el arte de la ciencia.

Esto está rigurosamente vigente, en lo que a la medicina respecta. Al estudiante de medicina, desde que ingresa en la Universidad se le deben transmitir los valores éticos que nos son propios. Estoy convencido de que si no logramos esa impregnación, no estaremos generando un óptimo médico.

Expuesto recientemente en esta Academia, por el cirujano murciano don Marcelino Méndez Martínez, lo que entendemos por medicina moderna, se gesta durante el siglo XVIII y se termina de configurar en el siglo XIX, con el positivismo. Se fijó como paradigma formativo y profesional el modelo biomédico racional y científico, olvidándose del humanismo, lo que produjo tres efectos: separación de científicidad y bondad de sus efectos, medicalización indefinida y consideración de la salud y la enfermedad como fenómenos económicos.

Si lo que se pretende es lograr buenos médicos, habrá que añadir a las certezas y a las evidencias, los inexcusables valores morales. Autenticidad, respeto, servicio, tolerancia, empatía, asertividad, congruencia, altruismo, generosidad, entrega, honestidad y compasión son tan importantes como formación reglada, competencia clínica, habilidad técnica, rigor y conocimiento científico.

Distinto sería si, como a veces erróneamente se piensa, la sociedad demandara solo buenos expertos en biología humana. Mientras se pretenda mucho más de lo anterior, en medicina estaremos a la inexcusable complementariedad del arte y la ciencia, porque ser médico de personas es mucho más que entender y saber de biología humana. Solo el auténtico compromiso con los valores y con las conductas que los reflejan nos hace ser buenos profesionales y, además, sentirnos satisfechos de serlo. El lema de los profesores de medicina, podría ser:

«Dadnos buenas personas y nosotros los haremos buenos médicos».

Algunas dualidades:

ARTE	CIENCIA
Actitud	Aptitud
Cuidado	Curación
Compasión	Resolución
Complicidad	Capacidad
Afectividad	Efectividad
Entrega	Destreza
Paciencia	Experiencia
Calidez	Calidad
Emoción	Razón
Acercamiento	Conocimiento
Comunicación	Información
Conciencia	Evidencia
Talante	Talento
Trato	Tratamiento

## 6. Principios bioéticos

En línea con lo expuesto, los estudiantes, desde su ingreso en las facultades, deberán aprender a asumir como propios los cuatro principios bioéticos (**beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia**) establecidos en Estados Unidos, con el *Informe Belmont* (1978), titulado: «*Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación*». (Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de Comportamiento) y, posteriormente, recogidos en su libro, por Beauchamp y Childress.

Debemos intentar beneficiar a nuestros pacientes, cuidando de no hacerles daño (*primum non nocere*), teniendo muy en cuenta su criterio (autonomía) y atendiendo a todos con equidad (justicia). Es de capital relevancia que seamos capaces de asumir esos

principios como las guías básicas de nuestro comportamiento profesional, desde los primeros pasos en los estudios de los distintos grados sanitarios. Los más importantes derechos de los enfermos derivan directamente de ellos.

Considero preciso aclarar que la ética de los principios y de los valores pierde su sentido cuando no es capaz de generar conductas. Solo nuestras actuaciones cotidianas nos definen e individualizan. Siendo muy humano mantener un buen discurso, después hay que ser coherente con lo defendido. El mérito del médico ha de fundamentarse en trayectoria, dedicación, prudencia, acierto, preparación, esfuerzo y entrega. Sin ellos, de poco vale la defensa de los valores éticos.

## 7. Derechos y deberes de los enfermos. Autonomía del paciente

Constituyen la objetivación legal de los citados principios. Cuando proclamamos que los pacientes tienen derecho al respeto, al secreto, a la intimidad y a la información, estamos concretando intenciones que se fundamentan en el principio de beneficencia. Entiéndase que, cuando me refiero al derecho a la información, lo hago al derecho a la información/no información. Informar es un arte y el paciente es el que ha de marcar la pauta, estableciendo cuándo y cuánto quiere saber.

Para informar correctamente es muy conveniente manejar con habilidad ciertas competencias basadas en las actitudes: autenticidad, congruencia, autoestima, empatía y asertividad. Al establecerse la obligatoriedad del consentimiento informado para cualquier actuación diagnóstica o terapéutica que implique un riesgo para el paciente, actuamos según el principio de autonomía. De igual manera, al defender la adecuación del esfuerzo terapéutico, rechazar la futilidad y practicar una ética de la contención, obramos según el principio de no maleficencia. Respetamos el principio de justicia cuando asumimos la



obligación ética y legal de tratar a todos de manera equitativa.

Oportuno es aclarar que, mientras que la igualdad es un término matemático, la equidad es un concepto ético; a todos por igual, pero a cada cual según su necesidad. Se dice con frecuencia que la medicina actual ha entrado en la era de la autonomía, y es verdad. Una asistencia sanitaria exclusivamente basada en la beneficencia y en la no maleficencia, hoy sería tildada de paternalista. Una suerte de despotismo ilustrado: *«Todo para los enfermos, pero sin los enfermos»*. La importancia del individuo y el respeto a su dignidad y libertad nos conducen a asumir que solamente él es el dueño de sus decisiones y de su destino. Aceptándose que, para poder decidir, ha de estar previamente bien informado.

Ya en el artículo 10 de la *Ley General de Sanidad* se establece que esa información ha de ser veraz, entendible y todo lo amplia que demande el interesado, incluyendo las ventajas esperadas y los riesgos a asumir. El enfermo capaz, tras reflexión y ponderación, será quien decidirá. La *Ley de Autonomía del Paciente* define el consentimiento informado como:

*«la conformidad, libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades y después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud»*.

Evidentemente, ante la negativa a autorizar una determinada prueba invasiva o terapia, no está justificado decaer en el interés y esfuerzo por lograr el mejor diagnóstico y tratamiento, pero, excluyendo lo específicamente rechazado.

Otra manifestación de la autonomía se produce cuando se cumplimenta un documento de instrucciones previas o de últimas voluntades (*testamento vital*). Al hacerlo, estamos proyectando nuestra voluntad actual, a etapas posteriores de nuestro itinerario vital, en las que la capacidad cognitiva podrá estar muy disminuida o haber desaparecido. Es fundamental la figura del representante,

quién, llegado el caso, será el mejor intérprete de nuestra intención ante el equipo terapéutico que nos asistirá. Parece obvio recordar que, debido a su función, es conveniente que el elegido como representante sea menor que nosotros y comparta nuestros más arraigados valores: éticos, ideológicos o religiosos.

## 8. Respeto a la privacidad

La esfera de la privacidad de una persona es algo tan importante que, de hecho, viene contemplada en nuestra carta magna como un derecho fundamental: el derecho a la intimidad. Por otro lado, resultará inútil el intento de ayudar a un paciente, si este no nos confía las posibles claves que han podido estar en el origen de su enfermedad. Por lo tanto, desde un firme compromiso de confidencialidad, y amparado por la necesaria confianza del acto médico, el médico pregunta y conoce datos y antecedentes biográficos del enfermo, siempre que él no se oponga y con el exclusivo objetivo de llegar al mejor diagnóstico para un correcto tratamiento.

Desde mi experiencia clínica, lo que a la confidencialidad es el secreto, es el pudor a la intimidad. Entre nuestras prerrogativas profesionales está la de acceder a la desnudez de nuestros pacientes para la exploración semiológica, pero, hágase cuando sea necesario, con exquisita sensibilidad y enorme respeto: el que no sea capaz de asumir esto, no puede ejercer la medicina.

Ya en el *Juramento Hipocrático* está contemplado el sagrado compromiso del médico, respecto al silencio y respeto con las dolencias de su paciente. El secreto es un valor social, también es valor ético y deber deontológico para los médicos. Además, para nosotros, es un precepto legal.

## 9. Justicia, Equidad y «Sostenibilidad»

El principio bioético de Justicia, también lla-

mado de terceros o de la sociedad, constituye un importantísimo logro de las sociedades democráticas avanzadas. Cuando la protección de la salud y la tutela de la asistencia sanitaria de la población son asumidas por los poderes públicos, han de existir garantías para que alcancen a todos con equidad. Procede reflexionar sobre la enorme trascendencia de este serio compromiso estatal en un contexto de recursos limitados y de enorme gasto en Sanidad.

La medicina, y por ende la atención sanitaria de calidad, es muy cara y cada vez lo será más (basta citar los fármacos antirretrovirales contra el sida, los que combaten la hepatitis C o los nuevos antineoplásicos), así como la eficaz y muy costosa tecnología de los equipamientos electromédicos para el diagnóstico por imagen: tomografía axial computerizada (TAC), resonancia magnética (RNM), tomografía por emisión de positrones (PET), etc. También cuestan mucho los trasplantes de órganos y la hemodiálisis. Sucede que, dada la desmesurada fascinación ante la tecnología y los avances médicos, la expectativa de los ciudadanos es muy alta, lo que irremediablemente genera un umbral de frustración fácilmente alcanzable.

Todo se espera de la atención sanitaria pública porque a todo se tiene derecho, confundiendo el derecho a la asistencia con el derecho a la salud, que no existe en nuestro país ni en ningún otro del mundo, dado que la vida es limitada e irreversible, al menos, de momento. En palabras del doctor Méndez Martínez:

*«Hemos llegado a confundir salud con bienestar absoluto y calidad de vida con plenitud vital, lo que conduce a exigencias ilimitadas hacia el sistema sanitario. El riesgo es la pérdida de la dimensión humana de la enfermedad, detrás de su dimensión científico-técnica y sociocultural».*

Creo adecuado manifestar mi opinión sobre la corresponsabilidad en el gasto sanitario:

pienso que, además de financiarlo mediante los impuestos y las cotizaciones laborales, deberíamos ayudar con el pago de una cantidad cuasi simbólica, en el momento de recibir la prestación, en un intento de disuadir del mal uso y del abuso. Lo que propongo, que reconozco está sujeto a controversia, sería algo parecido al sello postal: con el franqueo no pagamos lo que cuesta Correos, pero esa colaboración nos hace valorar el servicio y no mal utilizarlo.

Asunto distinto sería que gozáramos colectivamente de una extraordinaria educación sanitaria, capaz de generar un uso absolutamente comedido y racional. Esto solo llegará a través de la escuela, por lo que será muy lento y, dadas las actuales premuras presupuestarias, me temo que solo por esa vía no llegaremos a tiempo.

## 10. Riesgo de navegación en círculo

Quienes de ustedes tengan a bien leer posteriormente este discurso, podrán observar mi manera de escribir la palabra «SOSTenibilidad». Ello se debe a que albergo importantes dudas sobre la continuidad a medio plazo del actual servicio público sanitario y si será posible mantener su contrastada calidad. Es indemorable pasar desde un sistema sanitario (SS), a un sistema sanitario sostenible (SSS).

Como consecuencia de no habernos atrevido a afrontar con valentía soluciones contundentes y eficaces, el servicio público sanitario puede entrar en una fase de progresivo deterioro, que lo haga languidecer, siendo cada vez menos utilizado por quienes puedan costearse otra asistencia de mayor calidad. El empobrecimiento de todo el sistema de salud, el envejecimiento de los equipamientos diagnósticos y del resto de las instalaciones, así como la huida de los mejores profesionales de la medicina pública, nos harían retroceder al antiguo sistema de cobertura sanitaria (Beneficencia), superado y olvidada desde la vigencia de la *Ley General de Sanidad*.



En definitiva: de nuevo estaríamos ante una medicina para los más pobres y otra para los que disfruten de una buena situación económica. Las alarmas están encendidas desde hace años. La primera gran advertencia vino con el llamado Informe Abril, que data de 1991.

## **11. Responsabilidad profesional y medicina defensiva**

La responsabilidad constituye una cautela social irrenunciable, además de un elemento fundamental de autoexigencia profesional. ¿Alguien se imagina una sociedad que no exija a sus profesionales responder de sus actuaciones? Precisamente porque lo que le caracteriza al profesional es la enorme trascendencia social de su trabajo, este está limitado a quienes han acreditado la necesaria formación, que es la principal garantía de su adecuada actuación. Según reiterada jurisprudencia del Tribunal Supremo: «El título presume competencia». Si existe el delito de intrusismo, justo será exigir responsabilidad a los facultativos. Asumido lo anterior, también es cierto que asistimos a una verdadera paradoja social: cuando más medicina se sabe y más enfermedades se combaten con éxito, más litigiosidad existe.

Lo anterior se debe a una serie de características propias de la Sociedad del Bienestar: gran avance de la ciencia médica, exacerbado hedonismo social (con rechazo de la enfermedad, el dolor y la muerte), gratuidad de la asistencia sanitaria y de la justicia y, también, un cierto mercantilismo colectivo (todo el mundo sabe que, tras el error o la negligencia médica, puede obtenerse una indemnización por vía judicial).

Aunque resulte paradójico, la realidad es que la medicina y el Sistema Nacional de Salud, actualmente son víctimas y rehenes de su propio éxito. Contra esa gran presión sobre los médicos, algunos recomiendan la práctica generalizada de medicina defensiva como

estrategia de huida, lo que es totalmente rechazable porque desnaturaliza el acto médico y arruina el sistema público de salud. Es necesario combatir este fenómeno con buena formación, seguridad, asesoramiento y profesionalidad.

Al respecto, valga esta oportunidad para declarar cada vez más necesarios los servicios hospitalarios de medicina legal. Su existencia en las instituciones sanitarias traslada sosiego y tranquilidad a los clínicos, ante su arriesgada actuación profesional. Lo ideal de estos servicios es que estén dotados con algún médico especialista en medicina forense y con un letrado, experto en derecho sanitario. Ante un determinado problema, la cobertura y tutela dispensada por ambos profesionales, desde sus respectivas ópticas (la clínica y la jurídica), incorporan serenidad y disminuyen la incertidumbre generada por el suceso. Además, es muy valorable, la formación que emana de estos servicios: sobre derechos de los enfermos, responsabilidad sanitaria, protección de datos, ética biomédica, deontología, comités éticos, consentimiento informado, últimas voluntades, información a los pacientes, rechazo de la futilidad, etc.

## **12. Calidad, seguridad del paciente y excelencia: imperativos éticos**

Si bien la calidad es exigible en cualquiera de los ámbitos laborales y de servicios, en lo referente a la atención a la salud adquiere relevancia de imperativo ético. No es tolerable una asistencia sanitaria que no sea de calidad. Ocurre igual con la excelencia, solo que, mientras la primera es medible y cuantificable, la segunda es un auténtico desiderátum, algo que constantemente se pretende y que es, por su esencia, casi inalcanzable. Practicamos una praxis más resolutoria que nunca, pero también más agresiva y arriesgada. Dicho lo anterior, téngase muy en cuenta que la vida es limitada, la incertidumbre siempre está presente alrededor de la medicina y que,

entre sus objetivos reales, no está la inmortalidad.

Para poder hablar de calidad y excelencia, la seguridad del paciente ha de ser un objetivo absolutamente prioritario: el enfermo debe salir del hospital mejor que entró, nunca peor (salvo en el caso del óbito). Errar es humano y lo nuestro no es una ciencia exacta. De ahí que el riesgo derivado de la actual práctica médica haya de ser minimizado al máximo. El respeto al enfermo y el compromiso con su salud nos obligan a prevenir, detectar, comunicar, analizar y evitar la repetición de cualquier error que haya producido un evento adverso. Ha de crearse cultura de seguridad en la totalidad de las organizaciones asistenciales, con exigencia del cumplimiento de buenas prácticas. Es interesante saber que, ante la equivocación, la víctima no es, exclusivamente, el paciente. Existe una segunda víctima: el profesional que, sin pretenderlo, causó un daño.

De nada sirve la aceptación teórica de los valores éticos y deontológicos si, acaecido un hecho desafortunado, se reacciona con engaño, soberbia, simulación y ocultamiento. Todo lo contrario; inmediatamente a su detección, ha de aceptarse, compartirse y analizarse, en evitación de su repetición y sin temor a la estigmatización. Tras el rápido empeño en la subsanación, se debe informar al enfermo o a los familiares, pidiendo perdón cuando proceda. Suele ser más aceptado un error admitido, que el fraudulento intento de su ocultación.

### 13. Cronicidad, terminalidad y ética de la contención

Sabemos que el futuro será el de la genómica, la proteínómica, la robotización, la digitalización, el Big Data, la inmunoterapia y la medicina de precisión, pero también y, en parte, gracias a todo lo anterior, será el de la geriatría, la cronicidad y la terminalidad.

Afortunadamente, los avances sociales, económicos, tecnológicos y científico-médicos han logrado un gran aumento de la ex-

pectativa de vida: ingentes cantidades de personas vivirán más de 80-90 años. Eso trastoca absolutamente todas las coordenadas de la sociedad del siglo XX y las propias del sistema público de pensiones y el de asistencia sanitaria. Habrá que hacer un esfuerzo institucional para lograr incorporar a la totalidad de los equipos de atención primaria, trabajadores sociales, psicólogos clínicos y fisioterapeutas domiciliarios. El médico dispondrá de un impresionante arsenal diagnóstico-terapéutico, capaz de prolongar la vida durante muchos años, pero tendrá que saber actuar con sensatez, para acompañar las posibilidades que le brindan los adelantos técnicos y la ciencia médica, con la cordura, el sentido común y el deseo real de sus pacientes. A pesar de la mayor longevidad y del mayor número de longevos, la vejez seguirá siendo, en la mayoría de los casos, un compendio de deterioro, demencia y dependencia: D+D+D.

Es muy defendible, y quien les habla está en esa línea, la asunción de una ética de la contención. No es racional utilizarlo todo con todos los enfermos. El facultativo bien formado, sabio y honesto, ha de ponderar las ventajas y los inconvenientes de cualquier prueba o nueva terapia, y llegar al pleno convencimiento de su idoneidad para cada enfermo. La futilidad es siempre rechazable. Es urgente adquirir un adiestramiento suficiente, capaz de detectar aquello que, no siendo útil, pueda resultar maleficente. Es indispensable adecuar el esfuerzo terapéutico a lo lógico y realmente beneficioso para cada una de las personas enfermas.

El médico ha de luchar contra la muerte, pero esta no es el fracaso de la medicina. Sí que lo es la muerte a destiempo o razonablemente evitable. La muerte es el final de la vida. Morirse es el último de los actos vitales, pero también es un acto vital, de ahí que el verbo morir sea reflexivo: los seres vivos nos morimos. La dignidad y la voluntad de la persona deben prevalecer sobre el ciego y soberbio empeño en su supervivencia sin calidad de vida y, también, sobre el interés de la

industria farmacéutica y tecnológica, respecto al excesivo uso de fármacos y terapias.

Nos enfrentamos a un nuevo fenómeno social: la consideración de la muerte como nuestro principal tabú. En unas cuantas décadas, hemos pasado desde el tabú *eros* (comienzo), al tabú *tánatos* (final). A los niños se les aleja del fenómeno de la muerte, no se les deja incorporar a su bagaje personal el hecho del final de la vida. Después, ante algo que nos resulta extraño, reaccionamos con temor y rechazo.

Un médico bien formado, no decide solo en función de su sabiduría o su reconocimiento social, ha de hacerlo armonizando coherentemente sus conocimientos y competencias con lo mejor para el enfermo y con sus anhelos, expectativas y valores, respetando siempre, por encima de todo, su voluntad. Hay que huir del sobrediagnóstico y del sobretratamiento. Parafraseando al profesor Luna Maldonado, mi maestro, «no somos los señores de la vida y la muerte de nuestros pacientes, solo sus administradores en el orden terapéutico».

#### 14. Valores propios del Sistema Nacional de Salud

Nuestro sistema público sanitario es, sin ningún género de dudas, la verdadera joya de la corona española. Y es así, porque se fundamenta en un importante conjunto de valores éticos: altruismo, solidaridad, universalidad, equidad y gratuidad. Todos ellos estuvieron en el origen de la *Ley General de Sanidad* del año 1986, así como en otras posteriores, siendo muy digna de destacar la conocida como *Ley de Atención al Paciente* (2002), que vino a otorgar carta de naturaleza a la bioética en nuestros hospitales y centros de salud.

En un ejercicio de autocrítica colectiva, es oportuno incidir en cuáles son las actitudes ciudadanas más generalizadas, respecto al Sistema Nacional de Salud que, como he señalado, se construye sobre sólidos pilares

éticos. Frente a ellos, con demasiada frecuencia utilizamos las prestaciones sanitarias con cierta frivolidad y comodidad, pretendiendo la mayor seguridad, con grandes exigencias y hábitos marcadamente consumistas. Solo será la educación cívica, la que conseguirá un uso racional, ponderado y prudente de estos servicios que, por ser de todos, a todos han de llegar con calidad, y de todos es el esfuerzo necesario para poderlos mantener. Es imprescindible una mayor implicación de la escuela y de la familia.

Hay que desterrar el fenómeno de las agresiones a los profesionales sanitarios, que constituyen un claro índice de déficit colectivo de civismo, así como un exponente del peor de los efectos causados por una exagerada expectativa, unida a un torpe manejo de nuestros derechos como ciudadanos.

#### 15. Ética y gestión sanitaria

Habiendo vivido la experiencia de dirigir algunos hospitales, parece obligado detenerme brevemente en cómo creo que debe ser la buena gestión de la salud. Es tan importante la labor de los responsables sanitarios, que estos deberían seleccionarse de entre los más capaces, honrados y diligentes. El principio de justicia obliga a la equidad, y esta, a la total transparencia. No se pueden administrar recursos públicos, si no es con la mayor honestidad y fiabilidad. El gerente más idóneo es aquél que añade a su formación, una alta capacidad de comunicación y resolución, un liderazgo natural y una intachable trayectoria.

La gestión de los recursos que la ciudadanía destina a la salud es tarea harto difícil y complicada. Hay que aunar conocimientos económicos, sociológicos, psicológicos, legales, éticos y médicos. Además, saber gestionar con otras personas, trabajando en equipo. Es imprescindible saber delegar y, simultáneamente, ser capaz de controlar. El buen gestor público no tiene por qué ser, siempre, el amigo de la autoridad política que lo designa.

Ha de ser capaz de asumir compromisos y de responsabilizarse de su cumplimiento. Ha de gozar de confianza y de cierta libertad de actuación. Sin ambas, difícilmente tendrá éxito en su complicada misión. El gerente hospitalario está situado en el centro de un intrincado triángulo: los pacientes, los profesionales de la salud y las autoridades políticas (que son quienes ostentan el poder legítimo).

Parafraseando a mi amigo, el doctor Mariano Guerrero Fernández, académico correspondiente de esta institución, «ni las nuevas necesidades y expectativas de los ciudadanos, ni el envejecimiento poblacional, ni la creciente utilización de los servicios sanitarios, ni el incremento del gasto a nivel mundial, ni la dificultad de seguir financiando tal como ha venido siendo hasta ahora, ni el importante consumo de medicamentos, ni la ausencia de estudios que evalúen el impacto de los fármacos en la salud, ni el déficit de adherencia de los pacientes a los tratamientos, ni la necesidad de autocuidarse o la posibilidad de automedicarse se resuelven aportando solo dinero al sistema sanitario y social, sino también aportando valores sobre la salud y su protección».

## 16. La trilogía médica

Aunque la Medicina se articuló siempre alrededor de la dualidad, en la actualidad responde a una nueva trilogía, que está conformada por el arte, la ciencia y la tecnología.

La extraordinaria y valorable contribución que aportan a la ciencia médica la informática, las matemáticas y la ingeniería, hacen que el médico, además de artista y científico, tenga que ser un buen técnico. Hoy no se concibe el ejercicio profesional, ni el buen funcionamiento de la estructura sanitaria en general, sin esos importantes complementos. El médico español del siglo XXI tendrá que saber comunicar, buscar información, dominar la lengua en la que se mueve la ciencia (el inglés), ser ético y respetuoso a carta cabal, hábil con la electromedicina y la informática

y, por supuesto, profundamente conocedor de la patología médico-quirúrgica.

Nuestra profesión siempre estuvo sacralizada y, aún moviéndose en el contexto de la autonomía, no deberá perder del todo el halo mágico que siempre la acompañó y la hizo ser depositaria de confianza y esperanza. Los enfermos nos lo demandan, por su propia seguridad y tranquilidad.

Es de destacar la importante responsabilidad de la Universidad española en la adecuada formación de sus futuros médicos. Hay que empezar a seleccionar a los alumnos, no exclusivamente por sus méritos académicos, también por las actitudes derivadas de sus valores personales.

## 17. Humanización de la asistencia sanitaria

A pesar de lo ingrata y dura que, con frecuencia, es nuestra profesión, siempre hay que evitar caer en el metafórico «síndrome del impermeable blanco», cuadro que afecta a algunos profesionales de la medicina, caracterizado porque llega un momento en el que, al afectado, parece resbalarle absolutamente todo. Su blanca bata ha devenido en un impoluto impermeable del mismo color: ya no se interesa, tampoco se implica ni se compadece del otro (del paciente), porque está total y absolutamente «quemado» y de vuelta de casi todo. Esta situación de *burnout*/desgaste profesional aparece, con relativa frecuencia, en el ámbito de la medicina como reacción indeseable, pero humana, frente a la presión, la exigencia y la desmesurada expectativa de curación de la población.

La humanización de la asistencia médica tiene mucho que ver con la recuperación de la atención centrada en la persona y la asunción de responsabilidad social corporativa por parte de todas las instituciones sanitarias. Es muy de tener en cuenta la feminización de nuestra profesión y la necesidad de favorecer la conciliación laboral y familiar.

## 18. Charlatanismo médico

Habiendo habido siempre buenos médicos y otros no tan buenos, ha de tenerse en cuenta que, aun sin pretenderlo, somos un referente para los enfermos, sus familiares y la sociedad en general. Dado que se le reconoce al médico una alta cualificación, tanto técnica como ética, la figura del charlatán de la medicina es especialmente rechazable y despreciable. Se trata de aquel que, pretendiendo fama, prestigio y dinero, dice, promete y obra sin atenderse a condicionamientos de carácter científico.

En el mundo de la telemática es fácil adivinar el grave daño que personajes de este bajo nivel moral puede provocar en enfermos que, sintiéndose desahuciados, depositan en ellos tan altas como falsas expectativas.

## 19. Futuro previsible

Los grandes avances de la genética, la farmacología, la informática y la ingeniería biomédica, entre otras ciencias, nos permiten vislumbrar una medicina altamente tecnificada, eficaz, personalizada y resolutive. Por ello, constituye una obligación la potenciación y financiación de la investigación. Pero la investigación biomédica también ha de estar sujeta a la ética, con criterios de objetividad, veracidad, responsabilidad, imparcialidad, transparencia, sistemática, rigor y utilidad social. Sus resultados deberán estar sometidos a la crítica de la comunidad científica, y dirigidos al logro del bien común.

El futuro es apasionante. Pero tendremos que ser capaces de racionalizar, respetar y distribuir con la mayor equidad posible, procurando garantizar una asistencia médica de calidad a todos.

## 20. Epílogo

Nadie nos garantiza que el desarrollo científico y tecnológico vaya a estar acompañado de

un paralelo avance cívico, ético y social. Son muchas las amenazas que cuestionan y dificultan la continuidad del Estado del Bienestar. Es muy lógico albergar serias dudas, por lo que intelectuales, científicos, autoridades y ciudadanos deberemos estar muy atentos, sin bajar la guardia, en lo concerniente a la armonización del logro científico-técnico con las imprescindibles cautelas éticas, porque nunca todo podrá ser válido y aceptable.

Quiero terminar, citando al Dalai Lama, quien dijo:

*«Tener un cerebro inteligente no es suficiente, también es necesario un corazón cálido».*

Justamente, esa es la síntesis perfecta de lo que, respecto del buen médico, he pretendido transmitirles.

He dicho.  
Gracias.

## Textos consultados:

- Juan Antonio Gómez Rubí. «*La prolongación artificial de la vida ¿Riesgo, lujo o posibilidad?*». Discurso de entrada en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. Abril, 1985.
- R. Pacheco, E. Osuna, M. Gómez Zapata & A. Luna. «*Attitudes of Medical Personnel (Doctors and Nurses) Toward Informing the Terminal Patient*». *Medicine and Law*. Vol. 8, Nº 3. 1989.
- Ley 14/1986, de 25 de abril, *General de Sanidad*.
- Pedro Laín Entralgo. *La curación por la palabra en la antigüedad clásica*. Edit. Anthropos (2ª Edición, 1987).
- Aurelio luna Maldonado y otros (coautor: Rafael Pacheco Guevara). *Los derechos del enfermo. Consejería de Sanidad y Consumo y Universidad de Murcia*. ISBN: 84-505-4969-8 (1987).
- Diego Gracia Guillén. *Fundamentos de Bioética*. Eudema Universidad. ISBN: 84-7754-045-4 (1989).
- Rafael Pacheco Guevara. *Tesis Doctoral: «Estudio de actitudes ante la muerte y los enfermos terminales en médicos y ayudantes técnicos sanitarios con ejercicio profesional en la ciudad de Murcia»*. Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico de la Universidad de Murcia. ISBN: 84-7684-368-2 (1993).
- R. Pacheco, E. Osuna, M. Gómez Zapata & A. Luna. «*Medicolegal Problems Associated with Do No Resuscitate Orders*». *Medicine and Law*. Vol. 13, Nº 5/6. 1994.
- «*Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina*». Consejo de Europa. Oviedo, 4 de abril de 1997.
- María Casado. *Bioética, Derecho y sociedad*. Editorial Trotta. ISBN: 84-8164-249-5 (1998).
- Pablo Simón Lorda y otros. *La educación en Bioética de los profesionales sanitarios en España*. Edit. Asociación de Bioética Fundamental y Clínica. ISBN: 84-923165-2-7 (1999).
- Carlos García Gual. *Tratados Hipocráticos*. Edit. Gredos. ISBN: 84-249-2481-9 (2000).
- Javier Gafo; Diego Gracia y otros. *Ética y gestión sanitaria*. Universidad Pontificia Comillas. ISBN: 84-89708-82-7 (2000).
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, *básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*.
- Rafael Pacheco Guevara. «*Medicina legal, ética clínica y gestión sanitaria*». Actualidad del Derecho Sanitario (ADS), nº 98. 2003.
- Albert R. Jonsen, Mark Siegler y William J. Winslade. *Ética clínica*. Edit. Ariel. ISBN: 84-344-3719-5 (2005).
- Margarita Iraburu. *Con voz propia*. Alianza Editorial. ISBN: 84-206-7751-5 (2005).
- Diego José García Capilla. *El nacimiento de la bioética*. Editorial Biblioteca Nueva. ISBN: 978-84-9742-584-1 (2007).
- Tomás Vicente Vera. «*El silencioso latir de la Catedral*». Discurso de entrada como Académico Numerario en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia. 2007.
- Salomé Adroher Biosca, Federico Montalvo Jaaskelainen y otros (coautor: Rafael Pacheco Guevara). *Los avances del Derecho ante los avances de la Medicina*. Edit. Thomson Aranzadi. ISBN: 978-84-8355-804-1 (2008).
- Rafael Pacheco Guevara, Elena García Quiñones, Ascensión Sánchez Martínez, Juana Mª Guirao Sastre y Mª Paz Ramos Hernández. «*Cartera de servicios de la Unidad de Medicina Judicial y Ética Médica del hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia*». *Revista de la Escuela de Medicina Legal*. Nº 8. 2008.
- Rafael Pacheco Guevara. «*Medicina basada en la evidencia y también en la conciencia: trato y tratamiento*». *Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios*. Volumen 9 (2). 2008.



- José Soriano Palao. «*La medicina pre-técnica en la antigua Grecia*». Discurso de entrada, como Académico Correspondiente, en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia. Marzo, 2009.
- Rafael Pacheco Guevara. «*Acercamiento antropológico a la medicina y a la religión en la génesis del poder y del derecho*». Actualidad del Derecho sanitario (ADS), nº 161. 2009.
- María Anunciación Tormo Martínez. «*La sostenibilidad del sistema nacional de salud y las (denominadas) nuevas fórmulas de gestión*». Discurso de entrada como Académica Correspondiente en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia. Junio, 2009.
- Franklin G. Millar, Roberto D. Truog and Dan W. Brock. «*Moral fictions medical ethics*». *Bioethics*. Vol. 24, nº 9. 2010.
- Alfredo cano Sánchez. «*Sida y mujer. Tres décadas de lucha*». Discurso de entrada como Académico Correspondiente, en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia. Febrero, 2011.
- Código de Deontología Médica. Organización Médica Colegial de España, 2011.
- Victor Cellarius. «*Early Terminal sedation is a distinct entity*». *Bioethics*. Vol. 25, nº 1. 2011.
- Nathan Emmerich. «*Literature, History and The Humanization of Bioethics*». *Bioethics*. Vol. 25, Nº 2. 2011.
- Carlos María Romeo Casabona y otros. *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética*. Biblioteca Comares de Ciencia Jurídica. ISBN: 978-84-9836-788-1 (2011)
- Joan Monés Xiol y otros. *Manual de Ética y Deontología Médica*. Organización Médica Colegial de España. ISBN: 978-84-616-0252-0 (2012).
- Benjamín Herreros Ruiz-Valdepeñas y Fernando Bandrés Moya. *Bioética, de la globalización a la toma de decisiones*. ADENAS Comunicación Gráfica. ISBN: 978-84-939918-2-1 (2012).
- Rafael Pacheco Guevara. *Trato y Tratamiento*. Edit. Diego Marín. ISBN: 978-84-15429-62-3 (2012).
- Rafael Pacheco Guevara, Elena García Quiñones y Domingo Delgado Peralta. «*La tasa sanitaria no es forzosamente insolidaria*». Actualidad del derecho sanitario (ADS) Nº 190. (2012).
- Rafael Pacheco Guevara. Artículo Editorial: «*Deontología y colegios de médicos*». Gaceta Médica de Bilbao (Gac med Bilbao) Volumen 109 (4). (2012).
- Mariano Guerrero Fernández. «*El paciente activo ante su salud, el envejecimiento poblacional y la ética en el sector sanitario*». Discurso de entrada como Académico Correspondiente, en la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia. Diciembre, 2012.
- Ricardo de Lorenzo y Montero. *Manual práctico de la Ley Básica de Autonomía de los Pacientes para médicos de Atención Primaria*. Saned Ediciones. ISBN: 84-86241-84-7 (2013).
- José Ramón Salcedo Hernández y otros (coautor: Rafael Pacheco Guevara). *Derecho y Salud/Estudios de Bioderecho*. Editum (Ediciones de la Universidad de Murcia). ISBN: 978-84-15463-78-8 (2013)
- Rafael Pacheco Guevara. *La Trilogía médica*. Edit. Diego Marín. ISBN: 978-84-16165-26-1 (2014).
- Andrzej Szczekik. *Catarsis*. Editorial Acanthilado. ISBN: 978-84-92649-32-7.
- Rafael Pacheco Guevara. *Sin ética, no es medicina*. Ediciones Iuris Universal. ISBN: 978-84-941878-5-8 (2014).
- Benjamín Herrero Ruiz-Valdepeñas y Fernando Bandrés Moya. *Historia ilustrada de la Bioética*. Edit. ADEMÁS Comunicación Gráfica. ISBN: 978-84-939918-9-0 (2015).
- A Cura di Lorenzo Cheffi, José Ramón Salcedo Hernández y otros (coautor: Rafael Pacheco Guevara). *Questioni di Inizio Vita*. Mimesis Edizioni. ISBN: 9788857532028 (2015).
- Rafael Pacheco, Juana M<sup>a</sup> Guirao y Ascensión Sánchez. «*Modelo formativo en bioética y deontología médica del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia*». *Médica (Educ. Med)*, Volumen 16 (3). (2015).

- Mariano Guerrero Fernández.** *«Pacientes, médicos y ciudadanos ante el nuevo siglo. De los servicios sanitarios a la salud».* Discurso de recepción como Académico Correspondiente en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Febrero, 2015.
- María Pilar González Serret y otros (coautor: Rafael Pacheco Guevara).** *Claves para la gestión de la atención al usuario en los servicios de salud.* SEAUS. ISBN: 978-84-617-5973-6 (2ª edición, 2016).
- María del Carmen Sánchez Álvarez.** *«Reflexiones de una intensivista».* Discurso de entrada como Académico de Número en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia. Abril, 2016.
- Organización Médica Colegial de España.** *El buen quehacer del médico.* ISBN: 978-84-695-9875-7. 2016.
- Rafael Pacheco Guevara.** Artículo Editorial: *«La formación en valores del futuro médico».* Educación Médica (Educ. Med), Volumen 18 (2). (2017).
- Aurelio Luna Maldonado.** *«Relaciones entre ciencia y política. Las líneas prioritarias en la investigación médica. Problemas éticos».* Discurso doctrinal en la Real Academia de Medicina de la Región de Murcia. Febrero, 2017.
- Marcelino Méndez Martínez.** *«La medicina y el arte».* Discurso de entrada como Académico Correspondiente en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia. Febrero, 2018.



# Discurso de contestación

al Ilmo. Sr. Dr. D. Rafael Pacheco Guevara  
en su recepción pública como Académico Numerario  
de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

✿ **Tomás Vicente Vera** ✿

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

*Excelentísimo Presidente de la Comunidad  
Autónoma de Murcia.*

*Excelentísimo Presidente de la Real Academia  
de Medicina y Cirugía de Murcia.*

*Excelentísimos, e Ilustrísimos Académicos.*

*Excelentísimas, e Ilustrísimas Autoridades.*

*Señoras y señores.*

Esta Institución bicentenaria abre hoy sus puertas para recibir a un nuevo académico; un destacado miembro del gremio médico, que por los relevantes méritos de su práctica profesional, por su meritoria, actividad investigadora y científica y por su destacado desempeño en el ámbito de la gestión sanitaria ha contribuido de manera singular a prestigiar la medicina. Me siento afortunado por el honor de haber sido designado por él y por el excelentísimo presidente de la Academia para pronunciar este discurso de contestación al Dr. Rafael Pacheco Guevara, reconocido especialista en el campo de la Medicina Legal y la Bioética.

El nuevo académico, es un ejemplo de esos insignes lorquinos, con fortaleza, resiliencia y coraje, que han sabido superar las adversidades, construir un presente y diseñar un legado para los médicos del futuro. Algo debe tener Lorca para haber engendrado una saga de tan ilustres hijos en el campo de la medicina. Una lorquina, la Dra. María Huertas Campoy, fue la primera mujer colegiada en Murcia en el año 1934, el Dr. Ramón Arcas Meca, acadé-

mico de honor de esta institución, ilustre cirujano cardiovascular, tuvo el mérito de ser el primer médico en intervenir todo el paquete cardiovascular, el Dr. Rafael Méndez, también Académico de Honor, fue reconocido como uno de los más relevantes farmacólogos de su época y ejerció como maestro de muchos cardiólogos murcianos. Más recientemente, el Dr. Carlos Bravo obtuvo el número uno de la prueba para Médicos Internos Residentes, conocida coloquialmente como el MIR y nuestro nuevo académico, que hoy acogemos, ha aportado una nueva visión, un enfoque innovador a la Bioética que lo ha situado como referente regional y nacional en su especialidad.

El Dr. Rafael Pacheco, estudió el bachillerato en el prestigioso Instituto de Enseñanza



D. Tomás Vicente Vera en su discurso de contestación a la recepción de D. Rafael Pacheco Guevara como Académico Numerario.

Media Ibáñez Martín de Lorca, forja de generaciones de brillantes lorquinos. En el citado centro de enseñanza obtuvo las mejores calificaciones. Posteriormente, en 1978, se licenció en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Adquirió el grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Murcia con la calificación de sobresaliente cum laude en 1987. Se especializó, así mismo, en dos disciplinas, en Medicina Interna (1982) y en Medicina Legal y Forense (2002). Completó su formación diplomándose en dirección hospitalaria por la Escuela de Alta Dirección y Administración de Barcelona, (EADA business School (1996).

Como docente es uno de los profesores con más experiencia y amplia trayectoria en la Facultad de Medicina de Murcia. Es Profesor Asociado de Medicina Legal desde noviembre de 1979 (38 años). El largo e intenso magisterio ejercido sobre tantas promociones de médicos murcianos merecería un reconocimiento explícito por parte de la Universidad de Murcia, ya que pocos profesionales han desempeñado mejor que él esa decisiva figura académica consistente en vincular la experiencia profesional con la formación universitaria. El Dr. Pacheco ha ejercido también como Profesor Invitado de la Universidad Católica San Antonio desde hace 18 años. La Universidad Europea lo ha acogido en su Claustro con la misma figura de Profesor Invitado desde 2015. Su amplio y fecundo magisterio lo ha desarrollado en diversas áreas de conocimiento: Medicina Legal, Ética Médica, Bioética y Gestión Sanitaria.

Su dilatada labor Asistencial la inició en el antiguo Hospital de San Juan de Dios (Hoy Hospital Reina Sofía de Murcia). En una primera fase, como médico de la Corporación Provincial; posteriormente pasó a formar parte del Cuerpo Superior Facultativo del Servicio Murciano de Salud. Ha ejercido como Jefe de la Unidad de Medicina Legal Hospitalaria del Hospital General Universitario Reina Sofía desde 1999.

En su trayectoria como gestor cabe desta-

car que ha sido Director Médico del Hospital Los Arcos de San Javier (1994-1996). Director Médico del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (1997-1999). En este centro asumió, así mismo, la responsabilidad de Director Gerente (2005-2007).

Ha ejercido como Presidente de Comité Ético Asistencial del área VII de Salud de la Región de Murcia desde el año 2009. Es miembro del Comité de Ética y de la Investigación de la Universidad de Murcia desde el año 2012 hasta la actualidad.

Preside la Comisión de Recursos del Ilustre Colegio de Médicos de la Región de Murcia desde el año 2010 y fue secretario de su Comisión Deontológica. Es, desde la citada fecha, miembro del Consejo Asesor Regional de Ética Asistencial de la Comunidad Autónoma de Murcia y es, también, miembro de CEBES, Centro de Estudios en Bioderecho y Ética Sanitaria.

Su dimensión solidaria la ha dejado de manifiesto a través de su dilatada colaboración con prestigiosas instituciones benéfico-asistenciales y de voluntariado. Prueba de ello ha sido su dedicación a *Medicus Mundi* desde 1998 a 2003, institución en la que ejerció el cargo de Vicepresidente.

Es un prolífico autor que ha alternado la investigación y el ensayo divulgativo. Ha publicado cuatro libros como único autor, de otros siete compartidos y editado más de cincuenta artículos. Desde su perfil, marcadamente humanista ha orientado sus preocupaciones dominantes hacia la formación axiológica de los estudiantes en medicina. Artículos relacionados con este enfoque son: *“La formación en valores del futuro médico”*, en el que destaca que la “evidencia científica” debe ser complementaria de la “conciencia humanista”; hacia la formación de los médicos en ejercicio, como hace en su artículo *“Deontología y Colegio de Médicos”*, en la que subraya el respeto a la privacidad, confidencialidad, e intimidad; sobre la necesidad y las características de los servicios de medicina legal: *“Existencia y cometido del servicio de medicina judicial y ética*

del Hospital Reina Sofía”; hacia la humanización de la gestión sanitaria y la sostenibilidad del sistema, como hace en *“Ética, Derecho y Economía: imprescindible universo conceptual para una correcta gestión sanitaria”* y *“La tasa sanitaria no es forzosamente insolidaria”*; hacia la reflexión filosófica y jurídica, como en *“Acercamiento antropológico a la medicina y a la religión en la génesis del poder y del Derecho”*, en *“Los postulados del pensamiento ético occidental y su influencia en las concepciones bioéticas del siglo XX”*, o en *“Is it possible to define the nature of medicine?”*; hacia la divulgación y difusión de los derechos de los usuarios de la sanidad: *“Organización, atención y asistencia sanitaria murciana”* y *“Derechos y restricciones del enfermo alérgico en el ambiente laboral”*; hacia el estudio de las actitudes frente a la muerte de enfermos terminales, como hizo en su conocida obra del mismo título, o hacia reflexiones éticas sobre nuevas enfermedades: *“Consideraciones éticas y legales ante la enfermedad por el virus del ébola”*, conferencia pronunciada en esta Academia, como todos ustedes conocen. Además de las citadas líneas editoriales y de la selección de obras citadas, hay que destacar la labor del profesor Pacheco como generador de opinión a través de los numerosos artículos que periódicamente publica en Acta Sanitaria, así como el Blog sobre Bioética.

Con respecto a la Bioética, definida como el estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y del cuidado de la salud, examinada a la luz de los valores y de los principios morales, el nuevo académico nos introduce en las reflexiones clásicas de su disciplina, nos aproxima a lo que denomina los pilares fundamentales. Las bases de su aportación a la Bioética consisten en destacar que es inconcebible la medicina sin la ética, la ciencia no puede, ni debe estar enfrentada con la conciencia. De esta manera, la competencia profesional y los datos aportados por la evidencia científica se convierten en requisitos básicos para la toma de decisiones morales.

La armonización de datos científicos y di-

lemas éticos distingue a la nueva Bioética de la clásica Deontología médica enunciada por Hipócrates ya en el siglo V a.C. Así, afrontar la muerte, otro de los grandes dilemas de la medicina, puede abordarse desde un enfoque en el que el dolor y el sufrimiento se reduzcan mediante cuidados paliativos adecuados, en la que nunca se abandone, ni descuide al paciente y en la que los cuidados se consideren igual de importantes para todos los pacientes, vayan, o no a sobrevivir. Obviamente, la medicina no puede garantizar siempre una muerte tranquila, ni responsabilizarse por lo que las personas traen consigo a su lecho de muerte; pero lo que sí puede evitar la medicina es considerar la muerte como un accidente biológico evitable, o un fracaso médico. La muerte, tarde más o menos en llegar, es, como ha sido siempre, el final inevitable, a pesar del mejor tratamiento médico.

El acto médico, para el Dr. Pacheco está orientado en sí mismo a la conservación de la vida, a la mejora de las condiciones de ésta, o en su caso, a la paliación del dolor. En esa relación hay alguien que da y alguien que recibe, alguien que tiene una necesidad y alguien que puede satisfacerla o, al menos, paliarla; hay una persona débil y una persona cualificada que la ayuda. Para el médico, tal relación establece el deber de protección y de asistencia.

En toda vida humana llegará un momento en que un tratamiento de soporte vital será inútil; se llegará al límite absoluto de las capacidades de la medicina. Llegado a ese punto, la gestión humanitaria de la transición a la muerte es la responsabilidad final y probablemente, la más exigente para el médico desde el punto de vista humano. El miedo a la muerte, uno de los temores fundamentales del ser humano, aparece en forma de temor a las enfermedades y en el miedo a cumplir años. El avance inexorable del tiempo nos ayuda a reflexionar sobre su carácter inevitable y sobre la percepción subjetiva de su proximidad. Esta idea la expresa Mario Benedetti en un bello poema.

Cuando éramos niños  
 Los viejos tenían como treinta  
 Un charco era un océano  
 La muerte lisa y llana no existía  
 Luego cuando muchachos  
 Los viejos serán gente de cuarenta  
 Un estanque era un océano  
 La muerte a lo más  
 Una palabra  
 Ya cuando no casamos  
 Los ancianos estaban en cincuenta  
 Un lago era un océano  
 La muerte era la muerte de otros  
 Ahora veteranos  
 Ya le dimos alcance a la verdad  
 El océano es el océano  
 Pero la muerte empieza a ser la nuestra

Aunque la conciencia de nuestra finitud no tiene porqué llevarnos al pesimismo, o a la melancolía; antes al contrario, la reflexión sobre ella nos puede aportar densidad y profundidad, puede contribuir a valorar el presente y a vivirlo con mayor intensidad. ¿No son, acaso, los momentos de felicidad más bellos precisamente por ser fugaces y perecederos? Como bien dice Javier Gomá en *“Primores de lo mortal”* :

*“La madre se enternece de su recién nacido porque lo ve dependiente y frágil; juramos amor eterno porque nos rebelamos a su extinción inexorable; admiramos al hombre valiente porque sabemos que arriesga su única vida; nos conmueve la belleza del otoño porque tenemos en mente el rotar de las estaciones. ¿Qué es la filosofía sino aprender a morir? ¿Qué es la ciencia sino una lucha contra la intrínseca imperfección del mundo?”*

Entre esas dos realidades discurre la actividad del Dr. Pacheco, entre la consideración de la ciencia médica y sus avances y la reflexión teórica sobre sus inevitables condicionamientos.

Quisiera resaltar del perfil humano del nuevo académico uno de los valores funda-

mentales en su vida: la amistad. No se puede pensar en Rafael Pacheco, sin tener presente la importancia que para él tiene, igual que les sucedía a los autores clásicos, cultiva ese fecundo campo. Aristóteles dedica los libros VIII y IX de la *Ética* a Nicómano al estudio de la amistad. Afirma, desde el principio, que se trata de una virtud que considera lo más necesario para la vida. Los amigos se necesitan en la prosperidad y en el infortunio, puesto que el desgraciado necesita bienhechores, y las personas afortunadas gentes a quien hacer el bien. Es absurdo considerar dichoso al hombre solitario, porque nadie querría poseer todas las cosas a condición de estar solo. Por tanto, el hombre feliz necesita amigos. También Cicerón afirmaba que “vivir sin amigos no es vivir”, y el pensador francés Michel de Montaigne proclamó: “No hay desierto como vivir sin amigos, la amistad multiplica los bienes y reparte los males”. Estas premisas de vida, el Dr. Pacheco las lleva hasta sus últimas consecuencias, hasta el punto de afirmar que sus amigos constituyen su gran patrimonio. Resulta comprensible advertir que, en justa reciprocidad, es imposible encontrarle jamás en el desierto de la soledad.

He querido dejar para el final, lo más importante en su vida, Rafael Pacheco, no concibe la vida sin su familia. La importancia de los valores familiares le fueron inculcados por sus padres. Por su madre, ejemplo de dedicación, inteligencia y sagacidad. Y un padre que al mismo tiempo que le transmitía la importancia del esfuerzo, se enjugaba las lágrimas, cada vez que os recibía, u os despedía a tus hermanos y a ti (permíteme que te tutee a estas alturas del discurso) cuando marchabais a estudiar a Granada, Salamanca o Murcia. Tu esposa, la también doctora, Mari Paz Ramos, es su otro yo, le ha complementado y le ha dado la fuerza y el equilibrio necesario para evolucionar tanto profesional, como humanamente. Se conocieron durante sus estudios de medicina en Granada y han crecido como personas a través de su fecunda relación de amor y complicidad. Sus hijos son su legiti-

mo orgullo. Rafael, con doble licenciatura en Administración y Dirección de Empresas e I.T.M. por ICADE; y su hija Carmen también con doble licenciatura en ICADE ( A.D.E. y Derecho); y su hija Mari Paz, licenciada en Farmacia han recogido el testigo del respeto, la entrega y el afecto por la familia y la generosa dedicación al trabajo profesional bien hecho. La llegada de su nieta Carmencica (como él la llama) ha supuesto el colofón y el mejor premio a su dedicación al entorno familiar.

Permíteme, querido Rafael, que desde la cercanía y el cariño que me dan la amistad mantenida y acrecentada durante tantos años, te felicite y te de un abrazo de acogida a la que será también desde ahora tu casa, La Real Academia de Medicina de Murcia. Estoy seguro que participarás activamente y satisfarás cumplidamente las expectativas que hemos puesto con tu llegada.

He dicho



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

**Académico Numerario**

**Apertura y bienvenida**

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Presidente de Número 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

**Acompañan al recipiendario al estrado**

**Ilmo. Sr. D. Vicente Vicente García**  
**y Ilmo. Sr. D. Faustino Herrero Huerta**  
Académicos de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**Discurso de recepción**

**‘La revolución de la Ventilación no Invasiva  
en las Unidades de Cuidados Intensivos’**

**Ilmo. Sr. D. Gumersindo González Díaz**  
Médico Especialista en Medicina Interna y Medicina Intensiva

**Discurso de contestación**

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

31 de mayo de 2018





# La revolución de la Ventilación no invasiva en las Unidades de Cuidados Intensivos

✿ Gumerindo González Díaz ✿

Médico Especialista en Medicina Interna y Medicina Intensiva



D. Gumerindo González Díaz durante su discurso de ingreso como Académico Numerario en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.

## Preámbulo

*Excmo. Sr Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos, Queridos compañeros, amigos y amigos, Señoras y Señores.*

Quiero empezar este discurso de ingreso con palabras de agradecimiento por el honor de formar parte de esta muy ilustre institución, gracias al apoyo decidido del Excmo. Sr. D. Manuel Clavel Sainz Nolla, del secretario D. Ginés Madrid y de los académicos que

avalan mi candidatura Don José Antonio Nuño de la Rosa, Don Vicente Vicente, Don Francisco Ayala y Don Faustino Herrero. Mi agradecimiento igualmente a todos los académicos que manifestaron sin reservas su confianza.

Soy académico correspondiente desde el año 2010, entonces fui apadrinado por el Dr. López Alanís que fue académico de número de esta Real Academia hasta su fallecimiento y Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen de La Arrixaca y en cierto modo corresponsable de mi venida a Murcia y al que siempre he profesado un gran

cariño y al que siempre estaré agradecido. Entonces hablé sobre limitación de esfuerzo terapéutico, como acercamiento ético a un problema en el que tanto tenemos que decir los médicos en general y de forma particular los que nos dedicamos a tratar al paciente críticamente enfermo. Mi intención primera para este discurso de ingreso, fue hablar desde una perspectiva nueva de la muerte en la UCI, pero alguien me hizo ver que la UCI es vida más que cualquier otra cosa, es un lugar donde se salvan muchas vidas, casi insalvables. Otra opción podía haber sido hablar de mi experiencia como intensivista, que ha tenido diversas responsabilidades tanto a nivel de la Sociedad Española de Medicina Intensiva (SEMICYUC) de la que fui presidente, como en la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) donde formé parte del Council como representante español, permaneciendo actualmente como miembro del Board, pero se me antojó una tarea difícil de abarcar. Al final me he decidido por lo que probablemente pueda resultar menos atractivo, por presentar un perfil más técnico, como es el de mostrar la aportación de la UCI del Hospital Morales Meseguer en el terreno de la ventilación no invasiva, en el ámbito de los cuidados intensivos. La Unidad de Cuidados Intensivos del hospital Morales Meseguer en la que trabajé como jefe de servicio desde el año 1995 hasta el año 2013, después de mi inolvidable etapa como Jefe de Sección en la UCI del Hospital Virgen de La Arrixaca, me ha deparado enormes satisfacciones, gracias al entusiasmo y dedicación de un equipo joven e ilusionado con el que conseguimos aportar a nuestros queridos enfermos, el beneficio de un trabajo, en mi opinión excelente, desde una perspectiva clínica y humana. Gracias a ello nuestra labor investigadora ha sido reconocida en el ámbito de la Medicina Intensiva, llegando a ser un referente tanto a nivel nacional como internacional especialmente en el campo de la ventilación no invasiva.

Antes de comenzar con la lectura de mi discurso de ingreso, quiero hacer un bre-

ve recuerdo de mi andadura antes de llegar a Murcia. Terminé la carrera de medicina en la Universidad Complutense de Madrid, aunque los tres primeros años de la carrera, los cursé en la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela. Para mí, no fue fácil el cambio de facultad y de ciudad por motivos obvios que son fáciles de entender, teniendo en cuenta mi condición de gallego y mi historia vital hasta ese momento. Tuve la suerte, una vez terminada la carrera, después de superar un examen tipo MIR, de formarme como especialista en Medicina Interna en la Clínica de la Concepción de Madrid (también llamada Fundación Jiménez Díaz), entonces el centro hospitalario más prestigioso de España, junto con el Hospital Santa Cruz y San Pablo de Barcelona. Allí me enseñaron realmente a amar la medicina, gracias a la excelente formación que se daba por parte de los magníficos médicos que trabajaban en esa institución, probablemente la más prestigiosa en aquellas fechas en nuestro país. Recordaré siempre al Dr. Perianes, a D. Eloy director de la Clínica después de la muerte del Dr. Jiménez Díaz, que ante mis dudas para venir a Murcia me animó a ello porque, según su criterio, la Arrixaca era en aquellos tiempos, año 1970, uno de los hospitales mejor organizados de España. Los responsables de que me trasladara a Murcia fueron los doctores Pedro Castellón de Arce, Paco Caravaca, Juan Gómez Rubí, Andrés Fernández Barreiro y Ginés Torres Martínez que, formamos el primer equipo de la UCI del hospital Virgen de la Arrixaca, en la que Juan Gómez Rubí fue su primer jefe. Todos ellos además del Dr. Manolo Gironés, amigos míos de formación en la Clínica de la Concepción, amistad que se fue afianzando con el paso de los años. Desgraciadamente tres de ellos ya nos han dejado, aunque su recuerdo permanece y permanecerá siempre en mi memoria.

Podría seguir hablando de mi tiempo en la UCI de la Arrixaca donde fui Jefe de Sección durante muchos años, después de pasar un año con la misma categoría en el Hospital

Juan Canalejo de La Coruña, pero son tantas las vivencias que harían el relato interminable. Quiero eso sí, expresar mi reconocimiento a todos los compañeros con los que compartí mi vida profesional y que no me atrevo a nombrar para no olvidar a ninguno, porque han sido muchos y a todos les he profesado y profeso un gran cariño, tanto en la Arrixaca, como en el Hospital Morales Meseguer, así como en la Clínica de la Vega y el Centro de Especialidades Médicas donde también trabajé durante algún tiempo.

No puedo terminar esta introducción sin mostrar mi profundo agradecimiento a Angelines, mi mujer, por su paciencia, cariño y comprensión. Mi carrera profesional no podría haber sido lo que fue, sin su dedicación a la familia, gracias a la cual disfruto de seis maravillosos hijos, que son el fundamento de mi vida, y cinco aún más maravillosos nietos.

## **La revolución de la ventilación no invasiva en las unidades de cuidados intensivos**

### **Introducción**

Uno de los más importantes avances en el tratamiento de los enfermos críticos con insuficiencia respiratoria aguda grave fue sin duda la utilización de la ventilación mecánica invasiva que, permitió conseguir buenos resultados en enfermos que anteriormente a su utilización fallecían en las unidades de cuidados intensivos, como consecuencia de la severidad del proceso patológico, por fracaso respiratorio en muchos casos. La sofisticación de los respiradores invasivos y su complejidad se fue incrementando a lo largo de los años, permitiendo adaptarse cada vez más a las características mecánicas del pulmón y de la caja torácica, evitando en gran medida la agresividad que para el pulmón suponían los primeros respiradores mecánicos. Sin embargo la necesidad de utilizar un tubo endotraqueal al utilizar esta técnica, además de la necesidad de aplicar una presión positiva para abrir el alvéolo (unidad respiratoria en donde se produce el intercambio gaseoso necesario para la oxigenación de la sangre), en contraposición a la presión negativa que usamos necesariamente cuando respiramos de forma espontánea, hace que se trate de una técnica invasiva que conlleva unos efectos desfavorables que, por sí mismos, pueden conducir a insuficiencia respiratoria, por los daños estructurales que se producen en el pulmón ventilado, facilitando la aparición de infecciones respiratorias que en ocasiones evolucionan hacia la presencia de una nueva patología, que surge con el desarrollo de esta técnica, como es la neumonía asociada a ventilación mecánica y que conlleva una extrema gravedad. Como complicación más severa puede desarrollarse igualmente el fracaso múltiple de órganos en el que, órganos a distancia como el riñón, hígado, corazón, se ven afectados con resultado de muerte en un gran número de casos.

En este contexto uno de los más importantes avances en el campo de la ventilación mecánica en estos últimos 20 años ha sido la emergencia de la ventilación no invasiva (VNI) como un instrumento terapéutico que podría evitar algunos de los inconvenientes citados, derivados de la invasividad de la ventilación convencional. La utilización de la ventilación no invasiva se ha visto favorecida por su relativa fácil aplicación y la demostrada capacidad para mejorar los resultados en determinadas formas de fracaso respiratorio agudo grave, comparada con los tratamientos previamente utilizados, incluida la ventilación mecánica invasiva con intubación endotraqueal.

Sin embargo antes de introducirnos en el mundo de la ventilación no invasiva conviene que repasemos para comprenderlo mejor, algunos aspectos de la insuficiencia respiratoria y conocer, aunque sea de forma resumida el manejo de la misma.

## Aproximación al manejo de la Insuficiencia Respiratoria

(Figura 1)

El sistema respiratorio desempeña, entre otras, la función vital del intercambio gaseoso entre el torrente sanguíneo y el entorno. De esta forma, el oxígeno ( $O_2$ ) es transportado hasta la superficie alveolar donde difunde a través de la membrana alvéolo-capilar. Ya en la sangre, el  $O_2$  se conjuga principalmente con la hemoglobina (permaneciendo un pequeño porcentaje disuelto en el plasma) para su transporte hacia los diferentes tejidos, donde supone el sustrato básico para el metabolismo celular. El principal producto de desecho de este metabolismo aerobio es el dióxido de carbono ( $CO_2$ ), que realiza el recorrido opuesto al oxígeno para finalmente ser espirado a la atmósfera. Por tanto, la insuficiencia respiratoria se define como aquel síndrome en el cual se produce una

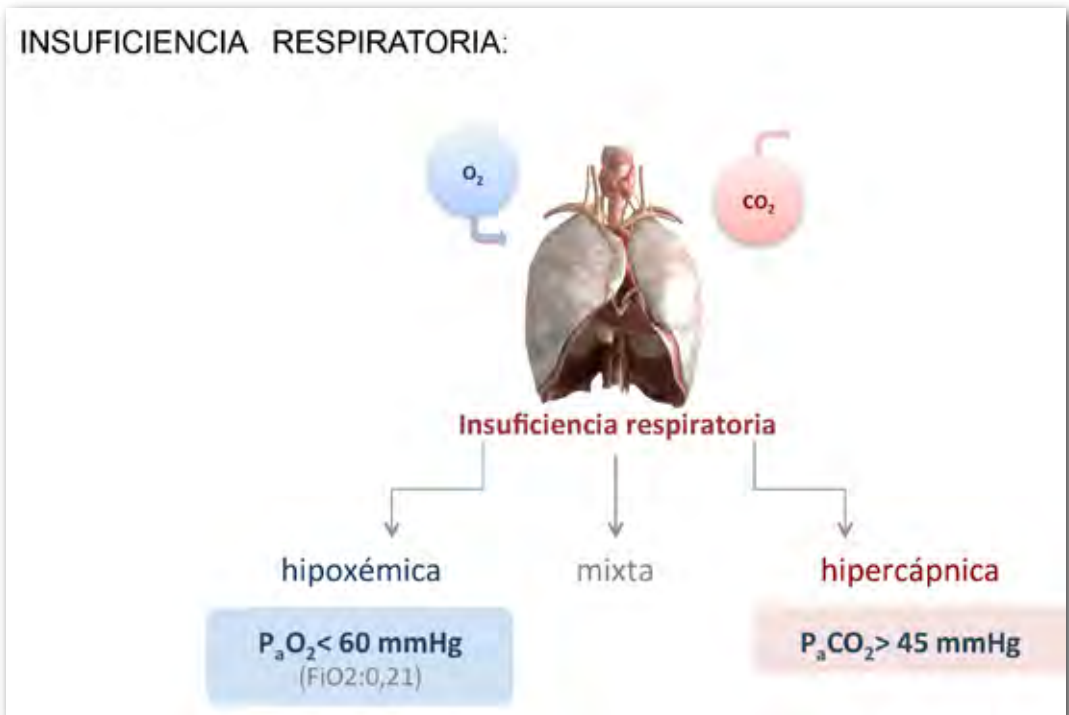


Figura 1

incapacidad, por parte del sistema respiratorio, para la realización de un intercambio gaseoso adecuado de cara a los requerimientos metabólicos del individuo<sup>(1)</sup>. La definición de insuficiencia respiratoria se ha realizado de forma clásica mediante la realización de una gasometría arterial, y de esta forma queda reflejada la presencia de hipoxemia, como un nivel arterial de presión parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) menor de 60 mmHg e hipercápnia como el aumento de la presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$  mayor de 45 mmHg); respirando aire ambiente a nivel del mar, en estado de vigilia y en situación de reposo<sup>(2,3)</sup>.

Aunque el mecanismo primario causante del episodio de insuficiencia respiratoria sea fácilmente identificable, es muy frecuente que se asocien otros durante el curso de la misma que potencien al anterior. Finalmente como vía fisiopatológica común, lo que se produce es una discordancia entre la ventilación y la perfusión

(V/Q) a nivel de los alvéolos pulmonares, que actúan promoviendo y perpetuando la situación de insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria, y especialmente la aguda hipoxémica, constituye un síndrome frecuente en el paciente crítico, ya sea debida a motivos exclusivamente respiratorios o como consecuencia del fallo secundario de otros órganos<sup>(4)</sup>. Si no se consigue revertir con celeridad el desencadenante del cuadro de insuficiencia respiratoria, los músculos respiratorios incapaces de mantener la respiración por ellos mismos entran en situación de “fatiga muscular” haciéndose imprescindible el soporte respiratorio artificial. Es por ello, que en el marco de las medidas básicas de soporte vital, asegurar un correcto intercambio gaseoso es prioritario en relación al pronóstico del paciente a corto, medio y largo plazo. Para este propósito, la asistencia respiratoria se puede realizar, básicamente, de tres formas (Figura 2):



Figura 2

- *Oxigenoterapia convencional.* Mediante la aplicación de un flujo de aire enriquecido en O<sub>2</sub> a través de dispositivos como gafas nasales, mascarillas tipo Venturi o mascarilla con bolsa de reservorio<sup>(5)</sup>.
- *Oxigenoterapia de alto flujo mediante cánula nasal y humidificación activa.* 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 muy elevados, en torno a los 40 a 60 litros/minuto. Estos sistemas de alto flujo con cánula 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 posquirúrgica, en medicina intensiva pediátrica pero también de pacientes adultos con IRA, sobre todo en los casos de hipoxemia o disnea refractaria al tratamiento con las tradicionales mascarillas 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<sup>(6, 7)</sup>.
- *Ventilación mecánica (VM).* El suministro artificial de flujos ventilatorios, con objeto de ayudar de forma parcial o sustituir en su totalidad a la función ventilatoria del aparato respiratorio del individuo enfermo, se produce mediante el establecimiento de un gradiente de presión entre la vía aérea y los alvéolos pulmonares. A su vez, la VM se puede dividir en dos modalidades:
  - Invasiva (VMI): Toma el calificativo de “invasiva” pues evita y altera la barrera fisiológica que para la vía respiratoria representa la glotis, me-

dante la colocación de un tubo endotraqueal. Clásicamente se ha considerado como la principal medida de tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica grave, en el ámbito del paciente crítico, cuando la oxigenoterapia convencional es insuficiente para mantener una adecuada situación clínica y/o gasométrica<sup>(8)</sup>.

- No Invasiva (VNI). Esta modalidad terapéutica se define como aquel soporte ventilatorio en la que la interfaz entre el paciente y el ventilador prescinde de la necesidad de intubación orotraqueal o la canalización traqueal. De esta forma se evita el principal problema de la VMI, las complicaciones asociadas a la intubación endotraqueal<sup>(9)</sup>, que a su vez condicionan de forma decisiva el pronóstico de los pacientes, especialmente en aquellos individuos afectos de insuficiencia respiratoria crónica agudizada y/o con diferentes niveles de inmunosupresión.

### Ventilación mecánica no invasiva

Aunque el primer dispositivo de VNI como fundamento teórico fue descrito por John Dalziel en el año 1838, no será hasta la primera mitad del siglo XX, con la utilización de la energía eléctrica, cuando el uso de estos mecanismos goce de la confianza de la comunidad médica. En 1928, Philip Drinker crea el denominado *pulmón de acero* que consiste en un gran cilindro metálico, con un orificio en un extremo para la cabeza del paciente. En el interior de este dispositivo se generan presiones negativas con objeto de ayudar al esfuerzo ventilatorio y/o mitigar la fatiga de los músculos respiratorios. De hecho, éste y otros mecanismos similares fueron la herramienta terapéutica de elección, en cuanto a soporte respiratorio se refiere, de los pacientes aquejados de parálisis o debilidad de los músculos respiratorios. No obstante, la



VNI con presión negativa sufrió un duro revés en 1952, durante la gran epidemia de poliomielitis de Copenhague (Figura 3). La utilización de respiradores con presión positiva superaron los resultados de los que proporcionaban presión negativa, fundamentalmente por la mejor protección y aislamiento de la vía aérea junto al mejor manejo de las secreciones respiratorias. Este hecho promovió el uso de la ventilación invasiva con presión positiva, que se vio reforzada durante las primeras décadas de la segunda mitad del siglo XX, de forma paralela al desarrollo de las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde llegó a ser una práctica habitual para el manejo de pacientes con fracaso respiratorio agudo. Es a partir de la década de los 80-90 del siglo pasado cuando, tras el auge inicial por la VMI, resurge el interés por la VNI con la introducción de la misma en el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño

(SAOS) mediante dispositivos suministradores de presión positiva continua en la vía aérea. Este hecho supuso una verdadera revolución terapéutica puesto que favoreció la apertura del espectro de indicaciones al enfermo respiratorio crónico, así como un impulso considerable para su aplicación en diferentes procesos respiratorios. Por otro lado, el progresivo desarrollo tecnológico, con la aparición de nuevas interfaz respirador-paciente y la introducción de respiradores cada vez más sofisticados, contribuyó a una franca mejoría en los resultados de la técnica. Las innovaciones producidas en los últimos años han repercutido en una aplicación cada vez más específica, en respuesta a los requerimientos puntuales de cada paciente, refrendada por una amplia literatura científica que avala su uso en múltiples etiologías de insuficiencia respiratoria.

De igual forma que ocurre con la venti-

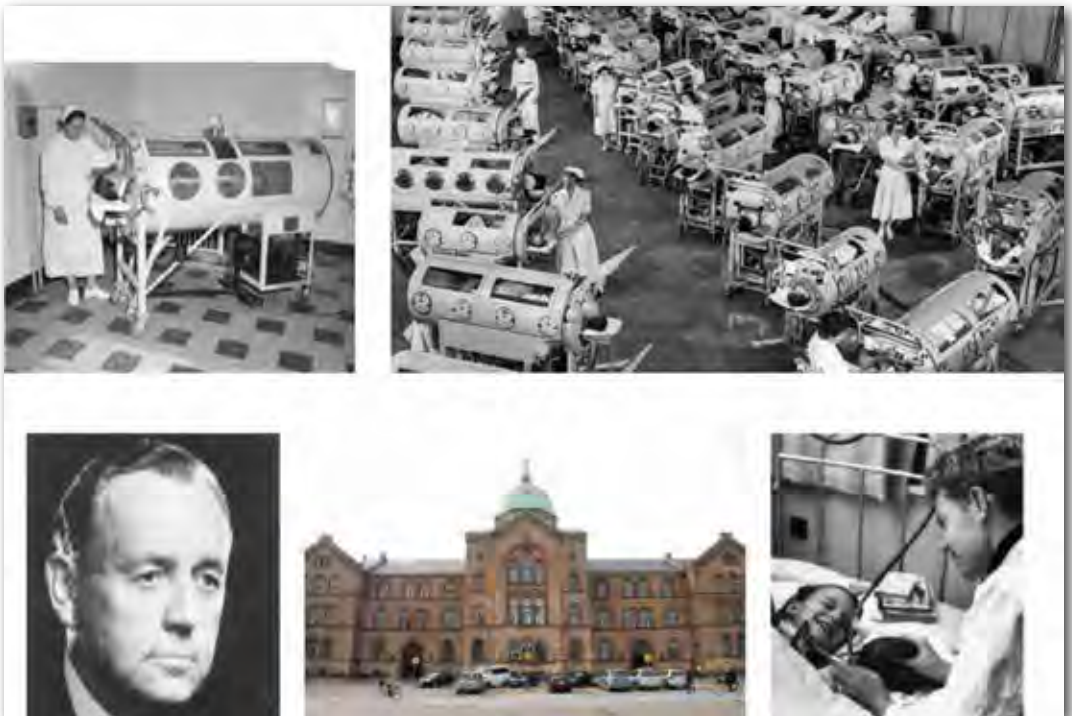


Figura 3

lación convencional, la VNI puede administrarse a un paciente de varias formas. Los modos ventilatorios con esta forma de soporte ventilatorio han ido desarrollándose en los últimos años y actualmente disponemos de varios modos que pueden ser utilizados en un paciente. Pese a ello, la mayoría de clínicos que utilizan la VNI circunscribe el uso de la VNI a dos modos, el modo CPAP (presión positiva continua de la vía aérea) y la utilización de presión de soporte más presión positiva al final de la espiración. Una variante de esta última, el modo BiPAP (ventilación con doble nivel de presión positiva) es el más utilizado en la actualidad sobre todo en el paciente hipercápnico, prefiriéndose el modo CPAP para el paciente con edema agudo de pulmón. Así mismo, en la actualidad se disponen de múltiples interfaces que facilitan la aplicación de esta técnica en el

modo que se considere más indicado. En el ámbito del paciente agudo, la mascarilla oro facial es la más utilizada por la mayoría de médicos que tratan a estos pacientes, o su variante la mascarilla total face, en el momento agudo, utilizándose la mascarilla nasal para el paciente que no tolera la anterior o cuando el fallo respiratorio ha mejorado (Figura 4). Aunque disponemos de interfaces que permiten una mejor relación con el medio y menor número de complicaciones sobre todo cutáneas, como es el Helmet o casco, su uso está mucho menos extendido que las mascarillas convencionales, utilizándose en algunos grupos de pacientes determinados.

En relación con su utilización en las unidades de cuidados intensivos y en general en los enfermos más graves, no hay duda de que la VNI presenta múltiples ventajas sobre la modalidad invasiva. Entre



Figura 4



las más importantes destaca la evitación de las complicaciones derivadas de la intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva, especialmente de las complicaciones infecciosas<sup>(9)</sup>, especialmente la neumonía asociada al ventilador que ya hemos comentado y el fracaso múltiple de órganos que conllevan una extrema gravedad. Por otro lado, la relación del paciente con el ambiente (bienestar, autonomía, relación con el entorno) está mucho más conservado en el caso de tratamiento con VNI que con invasiva, evitándose en gran medida la sedación profunda y relajación casi siempre necesarias en el caso de la ventilación mecánica invasiva que, conduce después de 18 a 69 horas de completa inactividad diafragmática a una atrofia de las mi fibras del diafragma, que dificulta de forma importante la recuperación del paciente. Obviamente, la VNI no está exenta de complicaciones, en general frecuente pero poco importante, algunas de ellas se relacionan con el fracaso del soporte no invasivo<sup>(10,11)</sup>. El porcentaje de pacientes con complicaciones por el uso de la VNI es muy variable, entre el 10% y el 50% van a desarrollar alguna complicación, incluyendo las desarrolladas al fracasar la VNI y precisar intubación endotraqueal. Casi siempre están relacionadas con la interfaz, la inadaptación, la disincronía y con la presión o flujo del aire administrado. Entre las complicaciones leves, destacan la necrosis de la piel del puente nasal, la irritación ocular, las molestias nasales, paranasales y orofaríngeas. Las complicaciones más graves como la distensión gástrica, vómitos, broncoaspiración o neumotórax son muy poco frecuentes. Especial mención debe de hacerse a la claustrofobia que puede producir esta técnica ventilatoria, cuya forma más extrema, la intolerancia puede ser causa de fracaso de la técnica.

La VNI como toda técnica de soporte orgánico tiene sus indicaciones y contraindicaciones. Estas últimas son poco fre-

cuentes<sup>(12,13)</sup>, y tienen más una base teórica que real, estando en discusión algunas de ellas, como es el caso de la encefalopatía hipercápnica grave, la dificultad de manejar secreciones respiratorias o la incapacidad de colaboración. Es por ello, que salvo la situación de parada cardio-respiratoria inminente, la imposibilidad de aplicar alguna interfaz y la presencia de obstrucción importante de la vía aérea superior, el resto de contraindicaciones se deben considerar “relativas” puesto que, hasta ahora, no existe evidencia científica que desaconseje taxativamente su aplicación en estas circunstancias<sup>(14)</sup>.

Las indicaciones para soporte respiratorio con VNI no se circunscriben únicamente al paciente crítico, sino que es un procedimiento válido en el ámbito de la hospitalización de agudos, al igual que en la terapia domiciliar crónica o de mantenimiento. En el marco del paciente agudo grave, se ha utilizado la VNI prácticamente en cualquier forma de insuficiencia respiratoria. Sin embargo, la evidencia científica para recomendar su uso no se ha logrado en todas las etiologías de la insuficiencia respiratoria. Así múltiples ensayos controlados y aleatorizados, algunos multicéntricos, han sido publicados en aras de demostrar que la utilización de VNI frente a terapia estándar, ya sea con VMI u oxigenoterapia convencional, mejora la morbilidad de los pacientes<sup>(15)</sup>. También se han publicado múltiples estudios observacionales analizando los factores de riesgo para fracaso de VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave para mejor acotar la utilización de esta terapia. Con ello pretendemos incidir en su uso en los pacientes en los que más probabilidades tengan de éxito, mientras que en los que se prevé una elevada posibilidad de fracaso debería de ser intubados lo más precozmente posible.

## Indicaciones

(Figura 5)

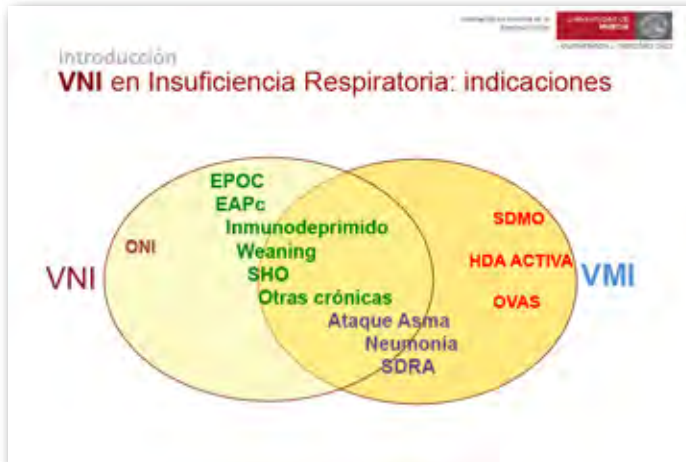


Figura 5

### VNI en el EPOC exacerbado

Dentro de las indicaciones actuales para VNI destaca el paciente con insuficiencia respiratoria crónica agudizada grave secundaria a EPOC. La aplicación de VNI al paciente con EPOC exacerbado, con acidosis respiratoria persistente pese a tratamiento médico, ha sido una de las primeras indicaciones para la técnica ventilatoria no invasiva, con un porcentaje de fracasos (generalmente definido por la necesidad de intubación endotraqueal) muy variable, entre el 7% y el 64%<sup>(16, 17)</sup>. Son múltiples los estudios bien diseñados que han demostrado que la aplicación de la VNI en la EPOC con exacerbación grave mejora la sintomatología, el intercambio gaseoso, la morbilidad, mortalidad y coste cuando se compara con el tratamiento convencional. Esto ha motivado un incremento del uso de la VNI en los últimos años, acompañándose de un descenso de la necesidad de intubación y mortalidad hospitalaria. Una de las variables que se analizan en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada tratados con VNI, es la situación neurológica al inicio y durante el tratamiento ventilatorio. Para

evaluarla se utilizan unas escalas, de las cuales, las más utilizadas son la de coma de Glasgow (ECG) y la escala de Kelly-Mattay. En las directrices sobre uso de VNI en el paciente agudo<sup>(18)</sup> la aplicación de VNI en el paciente EPOC con exacerbación grave presenta un grado de recomendación IA (recomendación fuerte con poca probabilidad de que futuros artículos vayan a modificar la indicación).

Sin embargo la encefalopatía grave ha sido considerada hasta recientemente una contraindicación absoluta para el uso de la ventilación no invasiva en este tipo de pacientes<sup>(19)</sup>. El

motivo por el cual la encefalopatía grave ha sido considerada una contraindicación ha venido determinada por una serie de razones que no habían sido analizadas mediante estudios bien diseñados. De forma unánime, la presencia de coma en un paciente con insuficiencia respiratoria, ha sido motivo de exclusión en ensayos clínicos que tenían como objetivo medir la eficacia y seguridad de esta técnica ventilatoria.

El principal argumento en contra de su utilización viene determinado porque la afectación neurológica condiciona la imposibilidad de aislamiento y protección de la vía aérea. Este ha sido el motivo por el que, durante años la afectación neurológica grave ha sido considerada una indicación de intubación endotraqueal, para prevenir una posible bronco aspiración de contenido gástrico, que estaría favorecida por la insuflación de aire a presión en una vía aérea no aislada de la digestiva. Los estudios posteriores, entre los cuales destaca el realizado por nuestro servicio de UCI en el Hospital Morales Meseguer, demuestran que este riesgo ha sido sobrestimado. El tono en reposo del esfínter esofágico presenta normalmente unos niveles de pre-

sión más elevados que las presiones utilizadas durante la ventilación no invasiva, que son, generalmente, menores de 30 cmH<sub>2</sub>O, lo que hace poco probable la posibilidad de broncoaspiración.

Otra de las razones para no recomendar el uso de la VNI era que, la afectación de la conciencia disminuiría la efectividad de la tos y, por lo tanto, la eliminación de las secreciones respiratorias, dificultando enormemente una adecuada limpieza bronquial, que se podría hacer fácilmente en el paciente intubado. Finalmente, también se ha argumentado que el paciente con afectación del estado mental debido a fallo respiratorio no puede cooperar de forma conveniente y la aplicación de la ventilación no invasiva tendría más posibilidades de fracaso. Para los defensores de estos argumentos, la afectación de conciencia puede ser un factor de riesgo para el fracaso de la VNI

Sin embargo, la necesidad de excluir pacientes en coma de la posibilidad de aplicar ventilación no invasiva nunca había sido evaluada de forma prospectiva. En esta situación empezamos a observar en nuestra unidad que, algunos pacientes con afectación neurológica de origen respiratorio que habían declinado la intubación, habían podido ser dados de alta con éxito usando ventilación no invasiva. Uno de los primeros casos que nos hicieron reflexionar sobre este problema, fue el de un enfermo respiratorio crónico con exacerbación aguda grave por infección respiratoria, con acidosis respiratoria muy severa (pH 6,81) y en situación de coma. El caso fue expuesto en la sesión que todas las mañanas desarrollamos para conocer los ingresos que se han producido el día anterior, las posibilidades que se barajaron en la sesión en relación con este caso, fueron que el enfermo hubiera sido intubado y ventilado mecánicamente o que hubiera fallecido. Para nuestra sorpresa el médico intensivista que estaba de guardia, el Dr. Andrés Carrillo nos llevó

a ver al enfermo que había estado en ventilación no invasiva con máscara facial y sorprendentemente estaba consciente, orientado y en situación respiratoria aceptable. Esta primera experiencia nos hizo reflexionar y nos propusimos demostrar las posibilidades de la técnica para el tratamiento de este tipo de pacientes. Realizamos un estudio abierto, prospectivo para evaluar los resultados de la utilización de esta técnica en pacientes en coma, con una escala de coma de Glasgow (GCS) menor de 8 puntos debido a fracaso respiratorio agudo. El primer objetivo del estudio fue determinar el éxito de la aplicación del tratamiento con ventilación no invasiva (definido como respuesta al tratamiento evitando la intubación endotraqueal, ser dado de alta de la UCI y sobrevivir en planta al menos 24 horas) en pacientes en coma hipercápnico, comparado con aquellos a los que se aplicó la VNI y estaban despiertos. Encontramos que el éxito global de la ventilación no invasiva fue ligeramente mayor en los pacientes en coma que en los que presentaban una escala de coma de Glasgow mayor de 8 es decir que estaban conscientes (80% y 70% respectivamente). La tasa de mortalidad de los pacientes en coma hipercápnico fue del 26,3% comparado con el 33,2% para los pacientes que no estaban en coma. En el gran subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el éxito en los que presentaban encefalopatía severa fue del 86% comparado con el 89% en los que estaban despiertos. De igual forma la mortalidad hospitalaria no fue significativamente diferente entre ambos grupos (27% y 29% respectivamente). Este estudio demostró que el uso de la ventilación no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria grave causante de encefalopatía severa, y en coma, estaba asociada con una muy buena respuesta y supervivencia hospitalaria, mejoría del intercambio gaseoso, con muy pocos efectos colaterales serios. Estos resultados estaban

en contraposición con la visión existente en la literatura científica fundamentada en ensayos previos, incluyendo un número de estudios aleatorizados y controlados que habían considerado el coma como una contraindicación para el tratamiento con ventilación no invasiva. Una conferencia de consenso internacional, anterior a la publicación de nuestro trabajo, proponía que la encefalopatía severa fuera considerada una contraindicación para esta terapia. A pesar de que no existía una base científica para esta contraindicación, el razonamiento, como hemos comentado anteriormente, se basaba en que los pacientes en coma estaban en riesgo de aspiración pulmonar, en virtud de la depresión del sensorio y la ausencia del mecanismo de la tos. El resultado de nuestra investigación fue publicado en la revista científica norteamericana CHEST<sup>(19)</sup>, de gran prestigio a nivel mundial, con un factor de impacto alto (Figura 6). Fue el primer paso para modificar lo que se aceptaba como una contraindicación absoluta del uso de la VNI en estos enfermos, en una de las más claras indicaciones para la aplicación de esta terapia ventilatoria, ya que la intubación y la mortalidad pueden ser evitadas en la mayoría de los casos, recomendándose su uso, en unidades de amplia experiencia y donde los enfermos con mala evolución puedan ser intubados con seguridad.

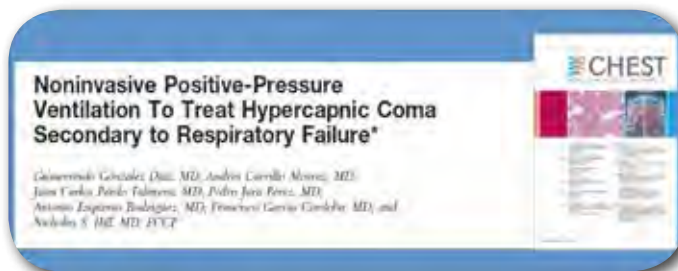


Figura 6

En las directrices publicadas por la Royal College of Physicians, la British Thoracic Society y The Intensive Care Society<sup>(20)</sup> se realizan unas consideraciones similares en relación con el manejo del paciente con EPOC, citándose como referencia para este cambio de conducta, de forma específica el trabajo publicado por nuestra Unidad en CHEST (Figura 7).

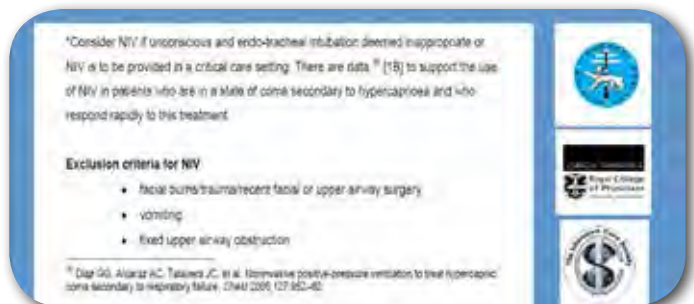


Figura 7

## VNI en el síndrome de Hipoventilación Obesidad

El exceso de peso y la obesidad es en la actualidad un problema epidémico que afecta a millones de personas en los países desarrollados y en los que están en vías de desarrollo y que afecta a todas las edades. Las personas obesas presentan múltiples complicaciones derivadas del exceso de peso, particularmente frecuentes son las que afectan al sistema cardiovascular, endocrino y respiratorio. La prevalencia de la obesidad oscila entre el 9% y el 26% en los pacientes admitidos a las unidades de cuidados intensivos (UCI), mientras que la obesidad mórbida alcanza al 7% de dicha población. Aunque la obesidad es frecuente en algunas patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, y síndromes de apnea hipopnea de sueño (SAHS), una parte de los sujetos obesos desarrollan el síndrome de hipoventilación obesidad (SHO). Los pacientes con este síndrome

presentan exacerbaciones de sus síntomas respiratorios, necesitan ser hospitalizados debido al fracaso agudo hipercápnico y requieren soporte ventilatorio. Hay una extensa evidencia de la eficacia de la VNI en el enfermo EPOC exacerbado severo y en el fracaso respiratorio agudo hipercápnico con acidosis respiratoria. Sin embargo, no existe una evaluación de la eficacia de la VNI en pacientes con síndrome de Hipoventilación Obesidad durante episodios similares de exacerbación a pesar de que su uso es frecuente cuando el paciente está en una condición clínica estable.

En esta situación nuestro grupo hipotetizó que este tipo de paciente responderían bien en los episodios severos de exacerbación, con similar eficacia que aquellos que presentan (EPOC). En este sentido comparamos las características y resultados de estos pacientes que fueron admitidos en nuestra unidad por fracaso respiratorio severo con acidosis y tratados con ventilación no invasiva. Evaluamos prospectivamente 716 pacientes consecutivos (173 con SHO y 543 con EPOC). Los que fueron dados de alta del hospital fueron seguidos durante un año para evaluar la readmisión en el hospital y la supervivencia. Pudimos observar que los pacientes con síndrome de hipoventilación obesidad tenían menos fracaso tardío de la ventilación, menor mortalidad

(10.6% vs 18%) y mayor supervivencia al año (Figura 8). Este trabajo fue publicado en el *AM J Respir Crit Care Med*<sup>(21)</sup> (Figura 9). La importancia de nuestro estudio estriba en que se recoge la serie más extensa publicada de pacientes con síndrome de hipoventilación obesidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratados con VNI de forma efectiva con un porcentaje de éxito muy elevado.

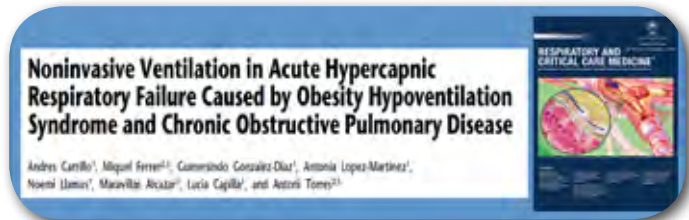


Figura 9

### VNI en el Edema Agudo de Pulmón

La segunda indicación fundamental para VNI sería el paciente con insuficiencia respiratoria secundaria a edema agudo de pulmón cardiogénico. Durante los últimos años, se han publicado numerosos estudios controlados y aleatorizados, inicialmente comparando CPAP frente a oxigenoterapia convencional y posteriormente ventilación con doble nivel de presión, en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico, para disminuir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Con respecto a CPAP, la ventilación con doble presión (BiPAP) tiene la capacidad de mejorar el funcionalismo de los músculos respiratorios más eficientemente y revertir o prevenir mejor el fracaso ventilatorio, la hipoventilación alveolar y la hipercapnia. Los estudios aleatorizados han sido sintetizados en múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis<sup>(22-27)</sup> en los que se llegaba a la misma conclusión: el uso de cualquier modo de ventilación no invasiva (CPAP o BiPAP)<sup>(28)</sup> mejora el pronóstico del paciente en edema agudo de pulmón cardiogénico, tanto por una disminución de mor-

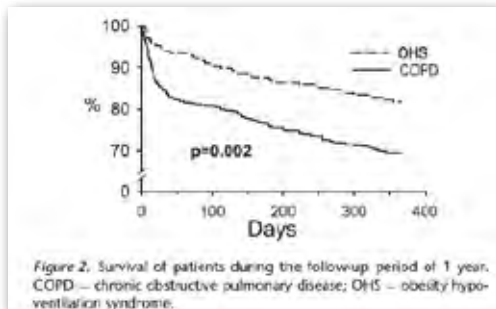


Figura 8



bilidad como de mortalidad, aunque ésta última no se consigue demostrar en todos los metaanálisis. Otras conclusiones fueron que pese a las ventajas teóricas del uso de doble nivel de presión, no se demuestran diferencias en el pronóstico si se utiliza CPAP ó BiPAP. En un estudio publicado por nuestro servicio en Medicina Clínica en el año 2005<sup>(29)</sup> (Figura 10) se analizaron los factores de riesgo para fracaso de la VNI y mortalidad hospitalaria. Entre las variables que en el análisis multivariante se relacionaban con el fracaso estaban, la mayor gravedad al ingreso o durante la evolución clínica, así como la procedencia de planta de hospitalización en vez de urgencias y la presencia de síndrome coronario agudo como desencadenante de edema agudo de pulmón. En una revisión reciente de la Cochrane Library que sintetiza el resultado de 32 estudios con un total de 2916 pacientes comparando el soporte ventilatorio con VNI con el tratamiento médico convencional encuentran una disminución de la mortalidad hospitalaria, la tasa de intubación y la duración de la estancia en UCI.

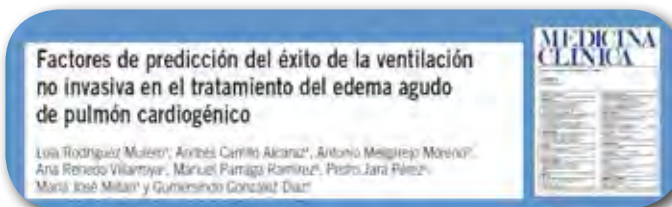


Figura 10

### VNI en el paciente hipoxémico de etiología no cardíaca

Más problemática es la utilización de VNI en el paciente con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica de etiología no cardíaca. Tradicionalmente en el paciente con fracaso respiratorio hipoxémico, la aplicación de VNI ha sido considerada como una medida de soporte subóptima y con resultados

contradictorios, motivado en muchos casos por la inclusión de pacientes de muy diferentes categorías en estos estudios. En una revisión sistemática realizada por Keenan y Hill se sintetizan los resultados de 8 ensayos controlados y aleatorizados comparado a terapia estándar en pacientes con IRA hipoxémica, excluyendo a los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico y exacerbaciones de EPOC<sup>(30)</sup>. Se concluye que el uso de VNI podría suponer un beneficio en el paciente al disminuir la intubación, reducir la estancia y la mortalidad en UCI aunque sin modificar la mortalidad hospitalaria.

Dentro de la patología más frecuente, como son, la neumonía grave adquirida en la comunidad<sup>(31,32)</sup> y el síndrome de distress respiratorio agudo, los ensayos controlados y aleatorizados son escasos, con bajo número de pacientes incluidos, y aunque se objetiva un mejor pronóstico en los pacientes tratados con VNI, no pueden considerarse estudios definitivos. Los estudios observacionales en estos pacientes muestran tasas de fracaso muy elevadas, particularmente en pacientes con fracaso multiorgánico.

En un estudio publicado por nuestra unidad sobre el uso de la VNI en la neumonía adquirida en la comunidad con fracaso respiratorio severo y publicado en el Intensive Care Medicine en el año 2012<sup>(33)</sup>, (Figura 11), se estudiaron durante 10 años 250 pacientes con diagnóstico de neumonía, de los cuales 184 recibieron ventilación no invasiva, se trata de una muy amplia serie con una

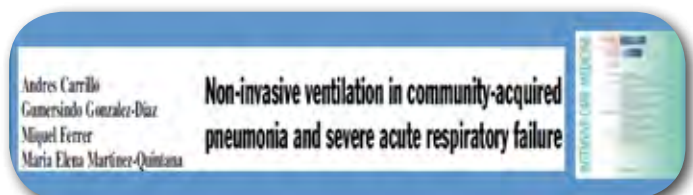


Figura 11

tasa de éxito del 63%, lo que supone un resultado prometedor para este tipo de patología.

Es evidente en medicina que el seguimiento de las guías de actuación ante una determinada patología como la que acabamos de describir puede, en un caso concreto, conducirnos a decisiones equivocadas, cómo nos ocurrió con una enferma con neumonía, que requirió ventilación no invasiva, cuya situación fue empeorando progresivamente, con aumento de los infiltrados pulmonares, necesidad de aplicar la VNI de manera continua y no mejoría de la oxigenación después de tres días. Siguiendo el estado del arte según los criterios referidos en la literatura

científica, se decidió intubar al paciente después de explicarle la situación, la enferma era médico y se negó a ello de forma reiterada, motivo por el que mis compañeros me requirieron para convencerla de la necesidad de intubarla pensando en mi supuesta capacidad de convencimiento, lo intenté sin resultado. Las posibilidades de supervivencia eran casi inexistentes si no se tomaba la determinación de intubarla, pero a duras penas me pudo decir en una situación de disnea importante que se encontraba algo mejor y que todo iba a salir bien. Ante su negativa continuamos con la VNI y después de otros tres días pudo ser desconectada de la ventilación sin secuelas graves posteriores.

En las guías de práctica clínica publicadas en el 2011 por la Canadian Critical Care Society, no recomiendan el uso sistemático de la VNI en pacientes con neumonía sin EPOC, aunque su uso no está contraindicado.

En lo que se refiere al síndrome de IRA hipoxémica de diversas etiologías no cardíacas. Un estudio multicéntrico en el que participamos, liderado por el profesor An-

tonelli, publicado en el Intensive Care Medicine, se evaluaron los factores de riesgo para fracaso en una población hipoxémica<sup>(34)</sup> (Figura 12) de etiología diversa, encontrando que la presencia de neumonía o SDRA eran predictores independientes de fracaso. La variabilidad en el éxito de la VNI también se constató en los enfermos con neumonía durante la epidemia de gripe debida a virus H1N1.

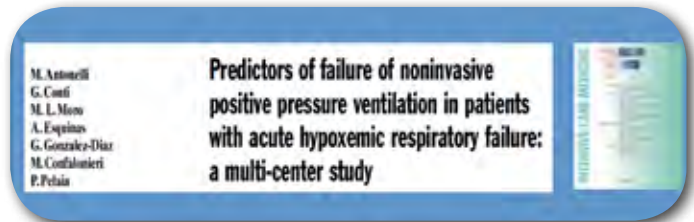


Figura 12

Algunas consideraciones deben de hacerse sobre el uso de VNI en el paciente con IRA hipoxémica “de novo” en contraposición del paciente con insuficiencia respiratoria crónica agudizada. En una amplia serie prospectiva de pacientes en ventilación mecánica reclutadas en 70 UCIs francesas, se demostró que el fracaso de la ventilación no invasiva seguida de intubación endotraqueal en aquellos pacientes que presentaban IRA “de novo” condicionaba un incremento de la probabilidad de muerte<sup>(35)</sup>. Aunque sin una explicación definitiva, se hipotetiza si el uso inadecuado en pacientes en el que no está indicada, o bien la prolongación excesiva de VNI en paciente que no mejora de forma significativa en las primeras 2 horas, puede suponer un riesgo para un desenlace negativo.

En un estudio realizado por nosotros y la unidad de cuidados intensivos del hospital clínico de Barcelona y publicado en el Am j Respir Crit Care Med se demostraba que la aplicación de la VNI en relación a la oxigenoterapia convencional disminuye las complicaciones y la mortalidad hospitalaria (Figura 13).

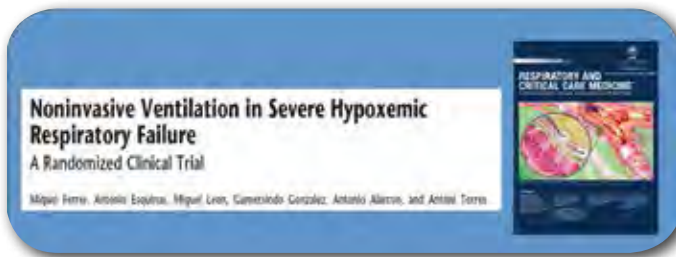


Figura 13

### VNI en el paciente inmunodeprimido

Una mención especial puede hacerse en el paciente inmunodeprimido. El aumento de las complicaciones infecciosas relacionadas con el empleo de la ventilación mecánica invasiva (VMI) es el principal factor determinante para considerar el uso de VNI en los pacientes con inmunosupresión. Hilbert y colaboradores aleatorizan a 52 pacientes<sup>(36)</sup> con diferentes tipos de inmunosupresión que presentan insuficiencia respiratoria aguda de diferentes etiologías, en estos pacientes la aplicación de VNI de forma precoz consigue disminuir la frecuencia de intubación, las complicaciones y la mortalidad hospitalaria. Algunos ensayos controlados y aleatorizados, así como múltiples series observacionales apuntan a la utilidad de la VNI en pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares que producen insuficiencia respiratoria aguda<sup>(37)</sup>.

### VNI en el periodo post extubación

Una de las indicaciones fundamentales de la VNI en la Unidad de Cuidados Intensivos es en el paciente tras la extubación. La reintubación es a veces necesaria para el manejo del fracaso respiratorio que se presenta una vez extubado el paciente, su frecuencia es variable pudiendo alcanzar hasta más del 20% de los casos dentro de las primeras 48-72 horas tras la extubación. Aunque la reintubación podría indicar un aumento de la severidad de la enfermedad, es por sí misma un factor de riesgo independiente para la aparición de neumonía

nosocomial, incremento de la mortalidad y mayor duración de la estancia hospitalaria, de ahí la importancia de demostrar que la ventilación no invasiva pueda evitar la necesidad de reintubación. Una gran parte de las causas de fracaso post extubación son debidas a fallo respiratorio o insuficiencia cardiaca que, son causas que potencialmente responden a VNI.

Lo ideal sería poder predecir cuándo se puede extubar a un paciente con éxito, sin que se produzca retraso en la extubación y como consecuencia riesgo de ventilación prolongada y por otro evitar una extubación precoz que, conlleva un mayor riesgo de reintubación. Si se demostrara que la VNI es efectiva para tratar el fracaso post extubación, no sería necesario hacer una predicción tan exacta del momento de la extubación y evitaríamos los riesgos inherentes a una ventilación prolongada.

La aplicación de VNI en el paciente intubado se puede enmarcar en tres contextos diferentes.

En primer lugar, en el paciente que tras ser extubados presenta fracaso respiratorio postextubación en las 48-72 horas siguientes, los resultados de dos ensayos controlados y aleatorizados<sup>(38, 39)</sup> no apoyan el uso de la VNI en este tipo de fracaso respiratorio, sin embargo si los pacientes que recibieron terapia estándar en el segundo ensayo y fueron rescatados con ventilación no invasiva fueron considerados como fracaso de tratamiento, el grupo control hubiera tenido mayor número de reintubaciones lo que iría a favor del uso de la VNI también en esta situación. De hecho en la práctica clínica habitual es frecuente utilizar la VNI en pacientes con insuficiencia respiratoria post extubación. Con estas consideraciones, el uso en este tipo de situaciones debe considerarse con precaución y limitarse a los pacientes con mayores probabilidades



de tener éxito como son los enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en los que presentan insuficiencia cardiaca.

En segundo lugar, para facilitar la liberación de la VM invasiva y retirada del tubo endotraqueal, lo que denominamos habitualmente como “destete”, en los pacientes en que fracasa la retirada del tubo endotraqueal por no cumplir los requisitos necesarios para ello y a pesar de no cumplir los criterios clínicos necesarios para ser extubado, se extuba y se le aplica ventilación no invasiva de forma inmediata. En este contexto nuestro grupo de trabajo de la Unidad de Cuidados Intensivos junto con el grupo del Hospital Clinic de Barcelona realizamos un trabajo aleatorizado en que se demostraba la utilidad de la ventilación no invasiva en el fracaso persistente durante tres días del weaning o intento de extubación, al conseguir una extubación más precoz con un menor tiempo de ventilación mecánica, menor tiempo de estancia en el hospital, menos necesidad de realizar traqueostomía, menos incidencia de complicaciones y mayor supervivencia. Este trabajo fue publicado en el American

que resulta más evidente en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por último, se ha utilizado la VNI de forma “profiláctica”, para prevenir el fracaso post-extubación, en el paciente que al ser extubado no presenta fracaso respiratorio, pero si tiene factores de riesgo para desarrollarlo en las siguientes horas. Se trata de pacientes ancianos, con intento previo de weaning fallido, insuficiencia cardiaca congestiva, PaCO<sub>2</sub> elevada tras la extubación, comorbilidades asociadas, estridor tras la extubación, gravedad de la enfermedad y obesidad mórbida. La posible utilidad de esta terapia fue demostrada por la publicación de tres ensayos clínicos aleatorizados en que se estudia esta opción como ayuda preventiva para evitar el fracaso respiratorio en estos pacientes. De estos tres ensayos, el tercero fue llevado a cabo por nuestro servicio de cuidados intensivos del Hospital Morales Meseguer conjuntamente con otras tres unidades de cuidados intensivos en España<sup>(42)</sup>. En este estudio prospectivo aleatorizado, incluimos a 106 pacientes ventilados mecánicamente con afectación respiratoria crónica e hipercapnia, durante

la prueba con tubo en T antes de ser extubados y encontramos que, a los pacientes a se aplicó la ventilación no invasiva de forma precoz después de ser extubados, los que presentaban una disminución del fracaso post extubación, menor mortalidad en UCI y a los 90 días. Este estudio fue publicado en la revista norteamericana

The Lancet (Figura 15). En este

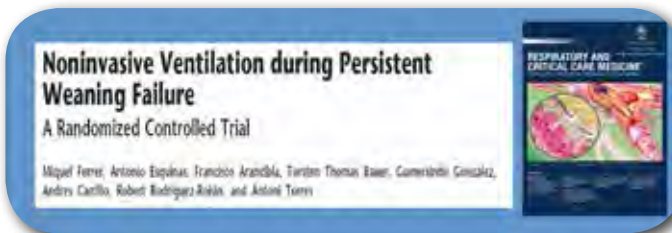


Figura 14

Journal Respiratory and Critical Care Medicine<sup>(40)</sup> (Figura 14).

Un metaanálisis y revisión de la Cochrane realizado por Burns y cols.<sup>(41)</sup>, que sintetiza los ensayos clínicos aleatorizados y cuasi aleatorizados publicados, muestra una reducción de morbilidad en los tratados con VNI, lo

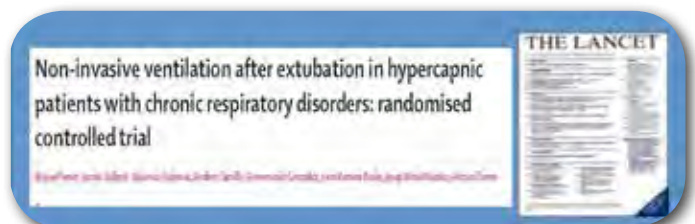


Figura 15

mismo sentido, un reciente metaanálisis<sup>(43)</sup> del año 2015 concluye que el uso de la VNI disminuye la tasa de reintubación respecto a aquellos pacientes tratados con oxigenoterapia convencional, sobre todo en pacientes EPOC y en pacientes en los que se prevé un alto riesgo de fracaso en la extubación.

En la unidad de cuidados intensivos del hospital Morales Meseguer la tasa de éxito de la utilización de la VNI en estas tres situaciones ha sido elevada hasta alcanzar el 90% cuando se utilizó de forma preventiva.

### **Pacientes con orden de no intubación**

En cualquier etiología de insuficiencia respiratoria que precisa ingreso hospitalario, un porcentaje variable de los mismos, por su situación clínica presentan orden de no intubación (ONI). Pese a ello, a estos pacientes se les podría aplicar la VNI para intentar mejorar la sintomatología y la supervivencia cuando la causa del fallo respiratorio sea reversible. Con el envejecimiento progresivo de la población y la presencia de múltiples comorbilidades, la población con ONI es muy frecuente en los hospitales. Al analizar las diferentes series de pacientes con VNI, se aprecia una gran diferencia en el establecimiento de la orden de no intubación en los países de nuestro entorno europeo, que ronda el 27% y el ámbito norteamericano donde el porcentaje desciende a un 10%. La supervivencia de los pacientes con ONI e insuficiencia respiratoria, tratados con VNI, también muestra una amplia variabilidad según las series y depende, sobre todo, de la población estudiada. Existen dos corrientes de opinión, la primera apoya el empleo de VNI como herramienta terapéutica de primera línea en aquellos procesos respiratorios reversibles<sup>(44)</sup>, o como medida para proporcionar confort y cierta autonomía a aquellos enfermos que están en la etapa final de sus procesos patológicos<sup>(45)</sup>. En el otro extremo se encuentra la corriente que alega una prolongación de la agonía con el empleo de la

VNI<sup>(46)</sup>. En una reciente revisión, Azoulay y cols.<sup>(46)</sup> resumen 10 estudios publicados de pacientes con ONI y tratados con VNI, mostrando una supervivencia hospitalaria media de alrededor del 50%.

Pese a esta supervivencia, persiste la polémica sobre la utilización de VNI en pacientes con ONI. En este sentido, una encuesta realizada entre el personal sanitario en 20 hospitales de Canadá y Estados Unidos, mostraba que el uso de la VNI como medida para aliviar la disnea del paciente terminal y mejorar el confort, era apoyado como una medida más por el 49% de los médicos y un 10% opinaba que debería utilizarse siempre. Este uso es más frecuente en los pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca que en los que padecen cáncer<sup>(47)</sup>.

La toma de decisiones en este tipo de pacientes varía según el entorno sociosanitario estudiado y la disponibilidad de ventiladores para poder utilizar la técnica. En cualquier caso cuando se plantee la VNI en los pacientes con órdenes de no intubación, debe tenerse en cuenta la opinión del paciente, de los familiares y las posibles ventajas y desventajas de su uso<sup>(48)</sup>.

### **Otras indicaciones**

Además de las indicaciones “clásicas” de VNI, esta modalidad de soporte ventilatorio ha sido utilizada en casi cualquier etiología de insuficiencia respiratoria, tanto aguda como crónica. Quizá la más estudiada haya sido en pacientes postoperatorios, para tratar la insuficiencia respiratoria en el paciente postoperado de tórax o abdomen<sup>(49)</sup>, con muy buenos resultados, o para prevenir su aparición. También se han publicado varios estudios controlados y observacionales en el paciente asmático, donde una reciente revisión<sup>(50)</sup>, incluye ensayos clínicos aleatorizados pero también observacionales y retrospectivos. Concluyen los autores que el uso de la VNI en el ataque agudo de asma se asocia con una

mejora importante de las variables fisiológicas (frecuencia respiratoria, flujo pico), y que la mejoría en el flujo pico puede ser por efecto directo de la presión positiva. También observan que no se encuentra ninguna mejoría en la tasa de intubación, mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y en UCI.

Como se ha mencionado, el uso de VNI para indicaciones no usuales de esta técnica se está generalizando, y así cada vez son más las publicaciones sobre el uso de VNI como técnica de preoxigenación antes de la intubación<sup>(51)</sup>, pacientes muy ancianos<sup>(52)</sup>, utilización de la VNI como apoyo a técnicas diagnósticas o terapéuticas invasivas<sup>(53, 54)</sup>, síndrome de Hipoventilación-Obesidad<sup>(55)</sup>, etc.

### Reducción de la mortalidad con la VNI

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y meta análisis analizando la eficacia de la VNI en el paciente agudo<sup>(56)</sup>. Se incluyen ensayos controlados y aleatorizados publicados entre 1994 y 2013 comparando VNI frente a otras terapias en el tratamiento o prevención de la IRA, y en la facilitación de la extubación. Se analizan 78 ensayos controlados con 7.365 pacientes aleatorizados. En 57 ensayos, la VNI se utiliza para tratar la IRA (4 comparándola con intubación endotraqueal y el resto frente a terapia estándar);

14 estudios utilizándola para prevenir la IRA que no estaba presente en el momento de la aleatorización (generalmente en el periodo postoperatorio o tras la extubación en UCI); y 7 ensayos donde la VNI se utiliza para facilitar el weaning de pacientes intubados en UCI y que no cumplen criterios de extubación. (En estos estudios, los pacientes en el grupo control seguían intubados mediante un protocolo de weaning estándar).

En este metaanálisis, el seguimiento muestra que, globalmente, la VNI reduce la mortalidad de forma significativa (12,6% en el grupo VNI y 17,8% en el control, RR =0,74; NNT: 19). La mortalidad se reduce tanto cuando la VNI se utiliza de forma terapéutica o preventiva, pero no cuando la VNI se utiliza para facilitar el weaning. Este artículo muestra, además, que la reducción de mortalidad se mantiene pese a los pacientes que en el grupo control son cruzados a grupo VNI, al cumplir criterios de fracaso de terapia convencional. Entre los estudios que analizan la mortalidad hospitalaria (59 ensayos), el uso de VNI también reduce la mortalidad (10,9% frente a 16,9%, RR =0,69; NNT: 17).

En la tabla 1 se resumen los resultados globales, mortalidad en el seguimiento de los pacientes incluidos en la revisión sistemática y de los diferentes subgrupos etiológicos.

Tabla 1. Resultados clínicos de la revisión sistemática

Etiología IRA Escenario	Eventos/Casos	Eventos/Controles	RR IC-95%	p	NNT
Tratamiento IRA	385 / 2.717	476 / 2.314	0,72 0,63-0,81	<0,001	16
EPOC	50 / 529	97 / 533	0,56 0,42-0,74	<0,001	11
Asma	0 / 71	0 / 54	-		
EAPc	170 / 1.278	148 / 890	0,80 0,65-0,99	0,04	30
Extrahospital	15 / 195	17 / 193	0,88 0,45-1,70	0,69	

Etiología IRA Escenario	Eventos/Casos	Eventos/Controles	RR IC-95%	p	NNT
IRA	115 / 537	180 / 540	0,66 0,54-0,80	<0,001	8
VNI vs VMI	20 / 88	37 / 92	0,59 0,37-0,92	0,02	6
IRA PE	40 / 153	28 / 149	1,35 0,78-2,35	0,28	
IRA PO	10 / 149	23 / 148	0,51 0,28-0,92	0,02	11
Prevención	48 / 906	76 / 919	0,64 0,46-0,90	0,01	34
Prevención IRA PE	33 / 403	55 / 408	0,65 0,44-0,96	0,03	19
Alto riesgo	30 / 181	49 / 184	0,64 0,43-0,97	0,003	10
No seleccionados	3 / 222	6 / 224	0,53 0,04-6,50	0,61	
Prevención IRA PO	11 / 490	14 / 498	0,81 0,26-2,53	0,29	
Cirugía Pulmón	5 / 221	9 / 223	0,55 0,51-1,30		
Obesos	0 / 73	0 / 78	-		
Facilitación Weaning	52 / 217	76 / 292	0,81 0,51-1,30	0,39	
Fallo Prueba T	49 / 160	66 / 239	0,91 0,56-1,47	0,70	
GLOBAL	485 / 3.840	628 / 3.525	0,73 0,66-0,81	<0,001	19

(IRA: Insuficiencia respiratoria aguda; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EAPC: edema agudo de pulmón cardiogénico; VNI: ventilación no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; IRA PE: insuficiencia respiratoria postextubación; IRA PO: Insuficiencia respiratoria postoperatoria).

### Mediterranean Meetings

Una de nuestras actividades más destacadas fue la organización de reuniones internacionales sobre Ventilación No Invasiva, un tratamiento novedoso en el terreno del paciente críticamente enfermo que necesitaba dedicación y estudio. Se organizaron por nuestra iniciativa, durante 16 años con la participación en un principio de los países mediterráneos con mayor actividad en este campo, como eran España, Italia, Portugal y Francia. La primera reunión se hizo en Murcia organizada por nuestro servicio, posteriormente se hicieron cada año en uno de estos cuatro países, siendo las ciudades escogidas Oporto, Murcia, Lyon y en Italia,

Gusago, Roma y Pisa. Estas reuniones tuvieron una gran repercusión y crearon un estado de opinión en muchos países en relación a la utilización de esta técnica. El nombre de reunión, fue modificado dado su carácter internacional, pasando a denominarse Mediterranean Meetings, celebrándose en total 16 ediciones, la última de las cuales se realizó en la capital de Túnez. Fuimos impulsores y fundadores de estos encuentros y coordinadores de todos ellos, tanto formando parte del comité científico como del comité organizador (*Figuras 16 y 17*). Colaboraron en estos meetings reconocidos expertos de Inglaterra, Estado Unidos, Francia, Italia, Portugal, Grecia, Túnez, etc.



Figura 16

## 15 Mediterranean Meeting on Non Invasive Ventilation

**GENERAL INFORMATION**

**MEETING VENUE**  
 B&B Hotel Pisa  
 Via G. Ginochi - 56121 Pisa  
 Tel.: +39 050 / 98 81 81 - Fax: +39 050 / 98 81 82  
<http://www.hotelbb.it>  
 The B&B Hotel Pisa is just 4 km from Galileo Galilei Airport, 3 km from the historic town centre. The Hotel offers an extremely functional yet comfortable environment with a style that is simple and basic.

**REGISTRATION FEES**  
 Please fill out the registration form available at <http://www.dgmp.eu/niv2012> or contact the organising secretariat.  
**BEFORE** September 30: Delegate € 180 • Fellow Student € 90  
**AFTER** September 30: Delegate € 230 • Fellow Student € 90  
 The registration fee includes:  
 Access to all sessions and exhibition area, meeting kit, CME and/or ECM credits, coffee breaks, lunch.

**ACCOMMODATION**  
 A number of rooms will be available in the hotel B&B venue of the meeting at a special price. Please contact the organising secretariat to receive the necessary information.

**ORGANISING SECRETARIAT**

 DGMP Group  
 Via A. Gozzini, 4 - 56121 PISA, Italy  
 Tel. +39 050 989310 - Fax +39 050 981264  
 e-mail: [info@dgmp.it](mailto:info@dgmp.it)

**15<sup>th</sup> Mediterranean Meeting  
 on Non Invasive Ventilation**  
 Pisa, Italy • November 9-10, 2012

Figura 17

## Epílogo

La experiencia de nuestra Unidad en el tratamiento de los enfermos con insuficiencia respiratoria aguda grave que requiere asistencia ventilatoria no invasiva ha sido muy alta y con resultados excelentes (Figura 18).

Sobre todo en el Edema Agudo de Pulmón, el Síndrome de Hipoventilación Obesidad, el EPOC exacerbado y la insuficiencia respiratoria post extubación, oscilando la supervivencia entre el 80% y el 94%. Las complicaciones han sido poco frecuentes y de carácter leve (Figura19).

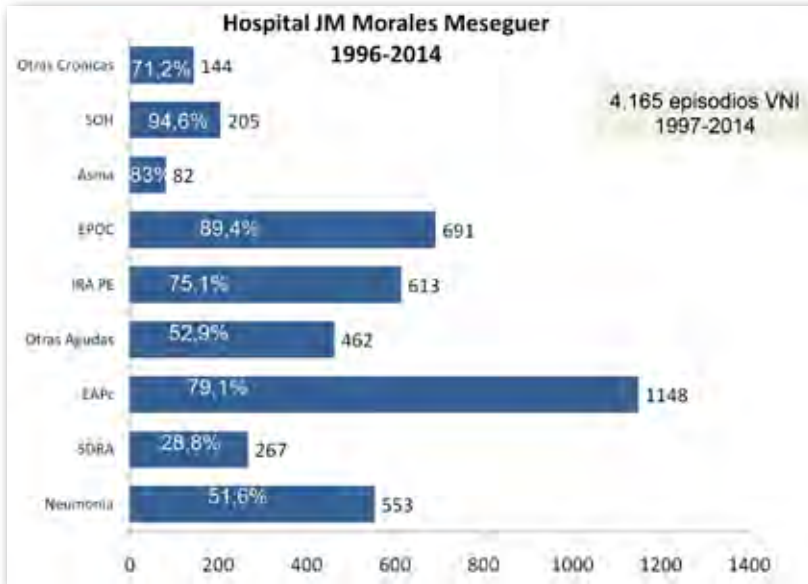


Figura 18

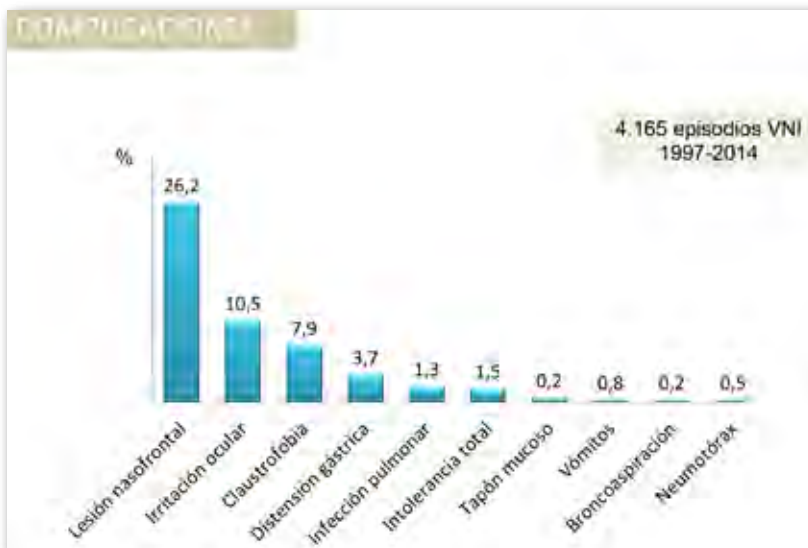


Figura 19



Universidad de Murcia  
Guillermo J. González Díaz

## Noninvasive Ventilation in Acute Hypercapnic Respiratory Failure Caused by Obesity Hypoventilation Syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

### RELEVANCIA DE LOS ESTUDIOS

**Table 102-1** Recommendations for the Use of Noninvasive Ventilation During Acute Respiratory Failure According to Disease and Clinical Status

Recommended	DISEASE		No, or Contraindication	CLINICAL STATUS	
	Intermediate Recommendation	Weak Recommendation		Yes	No
Exacerbations of COPD	Asthma	Mild-moderate ARDS	Severe ARDS	Conscious and cooperative	Hemodynamic instability
Acute cardiogenic pulmonary edema	Hypoxemic respiratory failure in nonimmunocompromised patients	Community-acquired pneumonia (non-COPD)	ARDS with multiple organ dysfunction	(except encephalopathy in COPD)	Loss of consciousness, drowsiness
Acute respiratory failure in immunocompromised patients	Preventive use during procedures (upper endoscopies, endotracheal intubation)	Trauma	End-stage interstitial pulmonary fibrosis	Hypercapnic failure	Abdominal distention, nausea or vomiting
Facilitation of weaning and extubation in patients with COPD	Community-acquired pneumonia in patients with COPD	Extubation failure (non-COPD)	Facial trauma	Hemodynamically stable	Uncooperative patient
Postoperative hypoxemia after major abdominal or lung surgery	Extubation failure in patients with COPD	Postoperative preventive following esophageal or lung surgery (using low pressured)	Facilitation of weaning (non-COPD)	No multiple organ failures	Inexperienced staff
Acute respiratory failure in patients with obesity hypoventilation	Postoperative preventive (cardiac, upper abdominal/bariatric surgery)	Neuromuscular disease	Undrained pneumothorax	Improvement in gas exchange, respiratory, and heart rate within first 2 hr	Upper airway obstruction
Do not intubate patients			Upper gastrointestinal bleeding		

*Brochard L, Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th Edition, 2016.*

Figura 20

No quiero terminar sin hacer referencia a la cita que, de algunos de nuestros trabajos se hace, en el más prestigioso libro de medicina respiratoria editado por Brochard, Murray y Nadel, en su última edición de 2016 (Figura 20), en las que se cita como referencias clave (key references) nuestros estudios sobre Facilitación de Weaning y extubación en pacientes con COPD y el de Fracaso Respiratorio en el Síndrome de Hipovenilación Obesidad, citando también aunque no como referencia clave, el realizado sobre Neumonía adquirida en la comunidad.

Creo que la investigación en el terreno de la clínica, que es donde me he movido, debe ser no sólo válida, sino además relevante y útil y en último término debe significar la posibilidad de facilitar una modificación en la conducta, que derive en un preguntarse en la clínica habitual, que pueda tener un impacto en la toma de decisiones, es decir, que

promueva un cambio en la práctica clínica. Es fundamental reflexionar sobre aquello que estamos haciendo, no dar por cierto todo lo que nos es transmitido y tratar de llegar a la verdad, con el esfuerzo de nuestro propio trabajo, en la medida que ello nos sea posible.

## References

1. Levy, M.M. *Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure*. Chest. 2005; 128 (Suppl 2):547S-553S.
2. Robles Ruiz, J.; Calvo Elipe, A.; Martínez Díaz, M.V.; Rodríguez Calderón, J.I. *Interpretación de la gasometría arterial en patologías respiratorias agudas y en las agudizaciones de procesos crónicos*. Medicine. 2011; 10:5965-8.
3. Roussos, C.; Koutsoukou, A. *Respiratory failure*. Eur Respir J. 2003; 22 (Suppl 47):3-14.

4. Vincent, J.L.; Zambon, M. *Why do patients who have acute lung injury/acute respiratory distress syndrome die from multiple organ dysfunction syndrome?. Implications for management.* Clin Chest Med. 2006; 27:725-731.
5. Benzidi, Y.; Robriquet, L. *L'oxygénothérapie dans tous ces états ou comment administrer l'oxygène en 2014?. Oxygen therapy in all its forms: how to administer oxygen in 2014?.* Réanimation. 2014; 23:65-75.
6. Nishimura, M. *High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults.* Journal of Intensive Care. 2015; 3:15-23.
7. Sotello, D.; Rivas, M.; Mulkey, Z.; Nugent, K. *High-flow nasal cannula oxygen in adult patients: A narrative review.* Am J Med Sci. 2015; 349:179-185.
8. Pierson, D. *Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure.* Respir Care. 2002; 47:249-262.
9. Hess, D.R. *Non-invasive positive pressure ventilation and ventilator associated pneumonia.*
10. Antonelli, M.; Conti, G.; Moro, M.L.; Esquinas, A.; González-Díaz, G.; Confalonieri, M.; Pelaia, P.; Principi, T.; Gregoret, C.; Beltrame, F.; Pensini, M.A.; Arcangeli, A.; Proietti, R.; Passariello, M.; Meduri, G.U. *Predictors of failure of noninvasive positive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicentre study.* Intensive Care Med. 2001; 27: 1718-1728.
11. Gay, P.C. *Complications of noninvasive ventilation in acute care.* Respir Care. 2009; 54:246-257.
12. Carron, M.; Frea, U.; BaHammam, A.S.; Delweg, D.; Guarracino, F.; Cosentini, R.; Feltracco, P.; Vianello, A.; Ori, C.; Esquinas, A. *Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative.*
13. Mehta, S.; Hill, N.S. *Noninvasive ventilation.* Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 540-577. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163:283-291.
14. Nava, S.; Hill, N.S. *Non-invasive ventilation in acute respiratory failure.* Lancet. 2009; 374:250-259
15. Cabrini, L.; Landoni, G.; Oriani, A.; Plumari, V.P.; Nobile, L.; Greco, M.; Pasin, L.; Beretta, L.; Zangrillo, A. *Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis.*
16. Lightowler, J.V.; Elliott, M.W. *Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD.* Thorax. 2000; 55:815-816.
17. Squadrone, E.; Frigerio, P.; Fogliati, C.; Gregoret, C.; Conti, G.; Antonelli, M.; Costa, R.; Baiardi, P.; Navalesi, P. *Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilator assistance.* Intensive Care Med 2004; 30:1303-1310.
18. *International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure.* Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163:283-291.
19. Díaz, G.G.; Alcaraz, A.C.; Talavera, J.C.; Pérez, P.J.; Rodríguez, A.E.; Córdoba, F.G.; Hill, N.S. *Noninvasive positive pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure.* Chest 2005 Mar; 127(3):952-60.
20. Royal College of Physicians, British Thoracic Society, Intensive Care Society *Chronic obstructive pulmonary disease: non-invasive ventilation with bi-phasic positive airways pressure in the management of patients with acute type 2 respiratory failure.* Concise Guidance to Good Practice series, No 11. London RCP, 2008.
21. Carrillo, A.I.; Ferrer, M.; González-Díaz, G.; López-Martínez, A.; Llamas, N.; Alcázar, M.; Capilla, L.; Torres, A. *Noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure.* Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163:283-291.



- ninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Caare Med* 2012 Dec 15; 186(12): 1279-85.
22. Nadar, S.; Prasad, N.; Taylor, R.S.; Lip, G.Y. Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cardiol.* 2005; 99: 171185.
  23. Másip, J.; Roque, M.; Sánchez, B.; Fernández, R.; Subirana, M.; Expósito, J.A. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2005; 294:3124-3130.
  24. Agarwal, R.; Aggarwal, AN.; Gupta, D.; Jindal, S.K. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J.* 2005; 81; 637-643.
  25. Collins, S.P.; Mielniczuk, L.M.; Whittingham, H.A.; Boseley, M.A.; Schramm, Dr.; Storrow, A.B. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med.* 2006; 48:260-269.
  26. Peter, J.V.; Moran, J.L.; Phillips-Hughes, J.; Graham, P.; Bersten, A.D. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 367:1155-1163
  27. Mehta, S.; Jay, G.D.; Woolart, R.H.; Hipona, R.A.; Connolly, E.M.; Cimini, D.M.; Drinkwine, J.H.; Hill, N.S. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997; 25:620.628.
  28. Rusterholtz, T.; Kempf, J.; Berton, C.; Gayol, S.; Tournoud, C.; Zaehring, M.; Jaeger, A.; Sauder, P. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE).
  29. Rodríguez Mulero, L.; Carrillo Alcaraz, A.; Melgarejo Moreno, A.; Renedo Villarroya, A.; Párraga Ramírez, M.; Jara Pérez, P.; Millán, M.J.; González Díaz, G. Factores de predicción del éxito de la ventilación no invasiva en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico.
  30. Keenan, S.P.; Sinuff, T.; Cook, D.J.; Hill, N.S. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure. A systematic review. *Crit Care Med.* 2004; 32:2516-2523. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:126-131.
  31. Confalonieri, M.; Potena, A.; Carbone, G.; Della Porta, R.; Tolley, E.A.; Meduri, G.U. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160:1585-1591.
  32. Brambilla, A.M.; Aliberti, S.; Prina, E.; Nicoli, F.; Del Forno, M.; Nava, S.; Ferreri, G.; Corradi, F.; Pelosi, P.; Bignamini, A.; Tarsia, P. and Cosentini, R. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med* 2014; 40: 942-49.
  33. Carrillo, A.; González-Díaz, G.; Ferrer, M.; Martínez-Quintana, M.E.; López-Martínez, A.; Llamas, N.; Alcázar, M.; Torres, A. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012; 38(3):458-66.
  34. Antonelli, M.; Conti, G.; Moro, M.L.; Esquinas, A.; González-Díaz, G.; Confalonieri, M.; Pelaia, P.; Principi, T.; Gregoretti, C.; Beltrame, F.; Pensini, M.A.; Arcangeli, A.; Proietti, R.; Passariello, M.; Meduri, G.U. Predictors of failure of noninvasive positive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1718-1728.
  35. Demoule, A.; Girou, E.; Richard, J.C.;

- Taille, S.; Brochard, L. *Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units*. *Intensive Care Med.* 2006; 32:1747-1755.
36. Hilbert, G.; Gruson, D.; Vargas, F.; Valentino, R.; Gbikpi-Benissan, G.; Dupon, M.; Reiffers, J.; Cardinaud, J.P. *Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure*. *N Engl J Med.* 2001; 344:481-487.
  37. Bello, G.; De Pascale, G.; Antonelli, M. *Noninvasive ventilation for the immunocompromised patient: always appropriate?*. *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18:54-60.
  38. Keenan, S.P.; Powers, C.; McCormack, D.G.; Block, G. *Noninvasive positive pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial*. *JAMA.* 2002; 287:3238-3244.
  39. Esteban, A.; Frutos-Vivar, F.; Ferguson, N.D.; Arabi, Y.; Apezteguia, C.; González, M.; Epstein, S.K.; Hill, N.S.; Nava, S.; Soares, M.A.; D'Empaire, G.; Alía, I.; Anzueto, A. *Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation*. *N Engl J Med.* 2004; 350:2452-2460.
  40. *Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial*. Ferrer, M.I.; Esquinas, A.; Arancibia, F.; Bauer, T.T.; González, G.; Carrillo, A.; Rodríguez-Roisin, R.; Torres, A. *Am j Respir Crit Care Med* 2003; 168(1):70-6.
  41. Burns, K.E.; Meade, M.O.; Premji, A.; Adhikari, N.K. *Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review*. *CMAJ.* 2014; 186:E112-22.
  42. Ferrer, M.; Sellarés, J.; Valencia, M.; Carrillo, A.; González, G.; Badia, J.R.; Nicolás, J.M.; Torres, A. *Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: r extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: a randomized controlled trial*. *Lancet.* 2009; 374:1082-1088.
  43. Bajaj, A.; Rathor, P.; Sehgal, V.; Shetty, A. *Efficacy of noninvasive ventilation after planned extubation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Heart Lung.* 2015; 44:150-157.
  44. Shee, C.D.; Green, M. *Non-invasive ventilation and palliation: experience in a district general hospital and a review*. *Palliat Med.* 2003; 17:21-6.
  45. Tanvetyanon, T. *Which patient with a do-not-intubate order is a candidate for noninvasive ventilation?* *Crit Care Med.* 2004; 32:2148-50. *Acta Anesthesiol Scand.* 2009; 53:1153-1157.
  46. Azoulay, E.; Demoule, A.; Jaber, S.; Kouatchet, A.; Meert, A.P.; Papazian, L.; Brochard, L. *Palliative noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure*. *Intensive Care Med.* 2011; 37:1250-1257.
  47. Sinuff, T.; Cook, D.J.; Keenan, S.P.; Burns, K.E.A.; Adhikari, N.K.J.; Rocker, G.M.; Mehta, S.; Kacmarek, R.; Eva, K.; Hill, N.S. *Noninvasive ventilation for acute respiratory failure near the end of life*. *Crit Care Med.* 2008; 36:789-794.
  48. Gifford, A.H. *Noninvasive ventilation as a palliative measure*. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014; 8:218-24.
  49. Chiumello, G.; Chevillard, C. *Gregoretti. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review*. *Intensive Care Med.* 2011; 37:918-929.
  50. Pallin, M.; Naughton, M.T. *Noninvasive ventilation in acute asthma*. *J Crit Care.* 2014; 29:586-93.
  51. Mort, T.C.; Waberski, B.H.; Clive, J. *Extending the preoxygenation period from 4 to 8 mins in critically ill patients undergoing emergency intubation*. *Crit Care Med.* 2009; 37:68-71.
  52. Nava, S.; Grassi, M.; Fanfulla, F.; Domenighetti, G.; Carlucci, A.; Perren, A.; Dell'Orso, D.; Vitacca, M.; Ceriana,

- P.; Karakurt, Z.; Clini, E. *Noninvasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial*. *Age Ageing*. 2011; 40:444-450.
53. Antonelli, M.; Conti, G.; Riccioni, L.; Meduri, G.U. *Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients*. *Chest*. 1996; 110:724-728.
54. Esquinas, A.; Zuñil, M.; Scala, R.; Chiner, E. *Broncoscopia durante la ventilación mecánica no invasiva: revisión de técnicas y procedimientos*. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49:105-12.
55. Gursel, G.; Aydogdu, M.; Gulbas, G.; Ozkaya, S.; Tasyurek, S.; Yildirim, F. *The influence of severe obesity on non-invasive ventilation (NIV) strategies and responses in patients with acute hypercapnic respiratory failure attacks in the ICU*. *Minerva Anesthesiol*. 2011; 77:17-25.
56. Cabrini, L.; Landoni, G.; Oriani, A.; Plumari, V.P.; Nobile, L.; Greco, M.; Pascin, L.; Beretta, L.; Zangrillo, A. *Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials*. *Crit Care Med*. 2015; 43:880-8.



# Discurso de contestación

al Ilmo. Sr. Dr. D. Gumersindo González Díaz  
en su recepción pública como Académico Numerario  
de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

✿ **Ginés Madrid García** ✿

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

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia  
de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia,  
Ilustrísimos y excelentísimos Académicos,  
Autoridades sanitarias y Universitarias,  
Sras. y Sres.,  
amigos todos.*

Es para mí motivo de honda satisfacción  
cumplir el encargo que me ha hecho  
nuestra Junta de Gobierno para presentar en  
esta Sesión Solemne al Dr. D. Gumersindo  
González Díaz, que hoy acoge nuestra Insti-

tución como nuevo miembro Académico de  
Número.

## Orígenes

Aunque el Dr. D. Gumersindo González es  
orensano de nacimiento, sus ancestros y buena  
parte de sus recuerdos de la infancia son  
entrimeños, gentilicio de uno de los parajes  
más singulares y hermosos de la Galicia interior.  
Entrimo, paradigma de la campiña  
orensana, rural y auténtica, situado, además,  
a una escasa mirada de Portugal, en donde



Acto de recepción como Académico de Número a D. Gumersindo González Díaz.

el olor a pan de maíz, a unto y berza y a pan mojado en vino, forman parte de la esencia popular y también seguro de su recuerdo de niño.

La gran Rosalía, poeta de la saudade plasmó magistralmente en una de sus obras míticas, Cantares Galegos, estos sentimientos que solamente se pueden entender cuando se nace y se vive con ellos.

Por si alguien no conociese suficientemente al Dr. Gumersindo González, nuestro protagonista de hoy, con la aquiescencia de todos Vds. vamos a recordar un poco la historia del rapaz.

El Dr. González es el mayor de cuatro hermanos, siendo los otros tres, José Carlos, María Teresa y la entrañable Coté, fruto del matrimonio entre D. Gumersindo y D<sup>a</sup> Teresa, familiarmente Tera. Su padre, ingeniero industrial y funcionario de la Diputación Provincial de Ourense, mostró siempre su empeño por mejorar la calidad de vida de sus paisanos, consiguiendo grandes mejoras en infraestructuras que cambiaron el panorama de Entrimo y sus aldeas aledañas. Sus conciudadanos siempre agradecieron sus desvelos y lo compensaron con el nombramiento de Hijo Predilecto del Concello, en el Pleno Extraordinario celebrado en el Ayuntamiento de Entrimo el 26 de abril del año 1982.

D. Gumersindo padre era, según cuentan todos sus vecinos un hombre bueno al que querían de corazón. Hace unos años, el día en que murió, el tiempo era húmedo y lóbrego, incluso lloviznaba. Y sus vecinos exclamaban "*o ceo chora pola morte dun bo home*" (el cielo llora por la muerte de un buen hombre).

Pero sin duda fue también allí, en aquellos parajes, donde el Dr. González empezó a sentir la llamada de la Medicina. Desde muy joven tuvo claro que quería seguir los pasos de su abuelo paterno, quizás por el influjo que siempre ejercieron esos admirables médicos rurales, hombres hechos de otra pasta y curtidos ejerciendo su generoso oficio en un medio extremadamente duro sin esperar nada a cambio, atendiendo a sus pacientes en las

condiciones que fuese preciso, se tratase de un pazo como de una humilde palloza. Resulta muy revelador que su último servicio de entrega y generosidad a la comunidad, le llegara sobre su propia montura, cuando regresaba de atender a un paciente. con solo 40 años.

El Dr. González Díaz siempre ha reconocido que con ese ejemplo del abuelo ¡¡Qué otra cosa podía ser sino médico!!

Y permítanme que tras estas primeras palabras de presentación y sorteando con mucho respeto y consideración el protocolo de esta solemne sesión, llame en ocasiones al Dr. Gumersindo González por el cariñoso apelativo por el que es universalmente conocido. Si no lo hiciese así, correría el riesgo de que algunos de los presentes no supieran exactamente de quien estamos hablando. Y para que Vds. puedan comprobar la certeza de mis palabras, concédanme de nuevo la licencia para contarles una pequeña anécdota.

Corría el año 1995, hacía poco tiempo que el Dr. Gumersindo González se había incorporado al Hospital Morales Meseguer. Una mañana desde mi despacho llamé a la Unidad de Cuidados Intensivos, supongo que para comentar algún asunto relacionado con nuestro trabajo. Marqué el teléfono de siempre y esta fue la conversación. Dígame, inquirió una voz femenina al otro lado del teléfono. Buenos días contesté, quería hablar, por favor, con el Dr. González. Un momento, contestó ella, voy a preguntar porque llevo aquí poco tiempo y no conozco bien a todo el mundo. Al poco, retorna y me dice, oiga, lo siento pero aquí no hay ningún Dr. González. Me quedo perplejo e insisto, pero oiga ¿estoy hablando con la UCI?, Si, contesta ella. Pues entonces he marcado bien, pensé con satisfacción. Y volviendo a la carga le insistí, mire, concretamente quería hablar con el Dr. Gumersindo González. Volvió de nuevo el silencio al otro lado. Menos mal que en ese momento le insistí apuntando algún dato más "sí, mire, le dije, es el Jefe de Servicio de la UCI". ¡¡ Acabáramos !!, contesto con alivio ella, Vd. con quien quiere hablar es con Chindo. He de

afirmar que con mas alivio que ella contesté, efectivamente, señorita, con Chindo.

## Formación

Nuestro amigo Chindo estudia los primeros cursos de su bachiller en Ourense, decantándose su familia por una fórmula que era relativamente frecuente en aquellos momentos. Se matriculó en una reconocida Academia orensana como alumno libre y fue convalidando por libre sus estudios conforme a la norma habitual. Posteriormente, en sexto de bachiller ingresó en el Colegio de los Salesianos y allí, fruto de la buena formación recibida en el primer periodo, terminó su bachiller con excelentes calificaciones.

La semilla del ejemplo de su abuelo había germinado con el tiempo y Gumersindo toma la decisión, suficientemente madurada, de iniciar los estudios de Medicina. Y los comienza, por razones de proximidad geográfica, en Santiago de Compostela. Allí cursa sus tres primeros años y se traslada a Madrid para completar su licenciatura.

En el año 1966, tras finalizarla en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, inició su formación como Internista en la mítica Clínica de la Concepción, emporio sagrado de la Medicina Interna y cuna de los Cuidados Intensivos en España. Allí finalizó su especialidad en el año 1970. Podemos decir, por tanto, que bebió de la fuente genuina de los Medicina Intensiva, especialidad que más tarde, en el año 1982, consiguió en Murcia.

Para resaltar el carácter pionero que tuvo la coloquialmente conocida como La Concha, permítanme contarles brevemente un detalle relevante aunque quizás poco conocido de su historia. La Clínica, como todos recuerdan, fue fundada en el año 1955 por Don Carlos Jiménez Díaz, no solo un magistral clínico sino un hombre ejemplar perteneciente a esa pléyade de genios de la medicina del pasado siglo, entre los que estaban D. Gregorio Marañón, D. Teófilo Hernando, D. Pedro Laín Entralgo, D. Juan Rof Carballo y algunos mas, que marcaron una época inolvidable para el

humanismo médico y que, lamentablemente, no se ha vuelto a repetir. El nombre de la Clínica, como también es conocido, responde al homenaje que D. Carlos quiso tributar a tu esposa D<sup>a</sup>. Concepción Rábago.

Desde el principio, don Carlos albergaba la idea de crear un espacio destinado al manejo de los **pacientes críticos**, atendidos por un equipo multidisciplinar de anestelistas e internistas formados específicamente. Unos años después, habría de ocurrir algo que precipitó los acontecimientos. Concretamente el 4 de enero de 1965, Don Carlos sufrió un gravísimo accidente de circulación, en el que él fue el herido con mayores consecuencias: fractura de cadera y de ambos fémures, y fracturas costales múltiples, además de otras lesiones menores. Trasladado rápidamente a la Clínica de la Concepción, en una de sus mejores habitaciones se improvisó la primera UCI española. Se movilizaron casi todos los especialistas de la Clínica (anestelistas, traumatólogos, neumólogos, cardiólogos, nefrólogos y hematólogos) y se organizó un turno de guardias formado por los tres sobrinos médicos de don Carlos, los neumólogos y los anestelistas.

La situación era crítica, sobre todo desde el punto de vista respiratorio, por lo que se realizó una traqueostomía ya que aún no se había generalizado la intubación endotraqueal, y se intentó ventilar con el primer respirador volumétrico de España, recientemente adquirido en la Clínica.

Ante la inexperiencia en el manejo de la tecnología del momento, decidieron pedir ayuda al profesor Kara, pionero de los cuidados intensivos en Francia que vino a Madrid y los adiestró en los rudimentos de la ventilación controlada por volumen. A pesar de la gravedad de las lesiones, el esfuerzo multidisciplinar dio resultado y don Carlos pudo restablecerse casi por completo e incluso, volver a trabajar.

Con esta experiencia personal, no resulta extraño que uno de sus primeros proyectos fuera crear una Unidad de Cuidados Inten-



sivos en la Clínica, basándose en las que empezaban a funcionar en Inglaterra y Estados Unidos. Inaugurada el 13 de enero de 1966, Jiménez Díaz la denominó “Unidad de Vigilancia Intensiva”, puesto que consideraba que era más para vigilar que para tratar, ya que no existían aún intensivistas formados en el tratamiento integral del paciente crítico.

Como novedad, don Carlos instauró las guardias de 24 horas y dotó a la unidad con un laboratorio que también funcionaba de forma continua. Los primeros turnos de guardias se establecieron entre médicos jóvenes, con la especialidad de Medicina interna recién terminada. De hecho, no fue hasta 1973 cuando se convocaron las primeras plazas de residentes de Medicina intensiva en el Hospital de Bellvitge, siguiéndole, un año después, el mítico Hospital Marqués de Valdecilla. A partir de ahí, la creación de Unidades de Cuidados intensivos fue una constante hasta convertirse en una especialidad decisiva en nuestro medio.

Durante su estancia en la Clínica de la Concepción, el Dr. González coincidió con excelentes compañeros que posteriormente y en grupo, se desplazaron a Murcia en donde contribuyeron de forma determinante al progreso de la Medicina en nuestra Ciudad. Entre ellos se encontraban Pedro Castellón de Arce, Paco Caravaca, Juan Gómez Rubí, Andrés Fernández Barreiro y Ginés Torres Martínez, que formaron el primer equipo de la UCI del hospital Virgen de La Arrixaca, hoy Morales Meseguer, en la que el Dr. Juan Gómez Rubí fue su primer jefe.

Una vez instalado en Murcia y todavía sin tener muy claro si sería su destino final o si retornaría en algún momento a Galicia, ocurrió una circunstancia que cambió por completo su vida. Conoció a una joven enfermera que trabajaba en la Planta de Medicina interna, a cuyos encantos Chindo no pudo resistirse. Era Angelines, su compañera del alma de la que ya nunca se separó y a la que, como no podía ser menos, siempre cuidó intensivamente.

Chindo y Angelines decidieron casarse en

octubre del año 1976 y fruto del matrimonio nacieron Enma, otro nuevo Chindo (nacido en su fugaz etapa coruñesa), Ignacio, José Carlos, Nines y Ana. La familia fue aumentando y nuestra pareja goza hoy del cariño, la presencia y las delicias de sus nietos, Martina, Manuel, Blanca, Aaron y May.

### Curriculo profesional

- A lo largo de su vida profesional, el Dr. González ha cosechado un excelente currículum profesional. Ejerció como médico adjunto en que hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia entre los años 70 y 73 y de Jefe de Sección entre el 74 y el 94, en ambos periodos en el Servicio de Cuidados Intensivos que dirigía el querido y tristemente desaparecido Dr. Gómez Rubí.

En el año 1995 se incorporó como Jefe de Servicio de Medicina Intensiva en el Hospital Morales Meseguer en donde inicia un nuevo y fructífero periplo profesional hasta su reciente jubilación.

**A lo largo de su trayectoria profesional y al margen del destino asistencial de cada momento, ha ostentado las siguientes responsabilidades:**

- Representante español en la Sociedad Europea de Medicina intensiva.
- Vicepresidente y Presidente posteriormente, de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos.
- Presidente Comité de Ética Asistencial del Hospital Morales Meseguer.
- Presidente de la Comisión Nacional de la Especialidad de Medicina Intensiva.
- Miembro del Comité Ejecutivo de la Federación Panamericana de Medicina Intensiva.
- Doctor en Medicina (2015) con el título de la tesis “Papel de la Ventilación no Invasiva en el enfermo crítico”.

**En la actualidad ostenta los siguientes cargos:**



- Actualmente es Vocal del European Board (Consejo Europeo) de Medicina Intensiva.
- Académico correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.
- Presidente de la Comisión Deontológica del Colegio de Médicos de Murcia.

Su actividad investigadora, sin ánimo de ser exhaustivo, se ha reflejado en los siguientes resultados:

- Autor o coautor de más de 50 publicaciones, 35 de ellas en lengua inglesa y, algunas, en revistas de máximo prestigio como Lancet o Chest.
- Ha participado en la publicación de 20 libros y capítulos
- Ha presentado 121 ponencias en Congresos y Simposios de la especialidad y 151 Comunicaciones, 73 de las cuales en eventos internacionales.
- Ha participado como organizador o profesor en 66 cursos de la especialidad.
- Ha recibido 8 premios por sus actividades científicas.
- Ha colaborado como investigador principal o coinvestigador en 11 proyectos con financiación pública o privada
- Y más recientemente, en el año 2015, obtuvo el Doctorado con la Tesis “Papel de la Ventilación no Invasiva en el enfermo crítico”.

### Chindo en el hospital

Como bien expresaba el Dr. González al finalizar su discurso doctrinal, *“Es fundamental reflexionar sobre aquello que estamos haciendo, no dando por cierto todo lo que nos es transmitido y tratar de llegar a la verdad con el esfuerzo de nuestro propio trabajo, en la medida en que ello sea posible”*.

Afirmaba Voltaire en una de sus provocadoras reflexiones que *“el arte de la Medicina consiste en entretener al paciente hasta que la naturaleza lo cure”*.

Pero, la medicina como el arte, va indis-

liblemente unida a la ciencia y a la investigación biológica que la sustenta, a lo que sucede en el interior del cuerpo humano, en definitiva, a las bases biológicas de esa distorsión de la salud que es la enfermedad.

Para ser innovador, y no digo nada para ser pionero, además de visionario y no rehuir al cambio, hay que aprender, en ocasiones, a lidiar con la incompreensión, cuando no con la molesta sorna, de los que te rodean. Es, además, imprescindible, estar en el sitio adecuado y en el momento oportuno. Ambas circunstancias se dieron en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Morales Meseguer. Chindo siempre fue un hombre innovador y proclive al cambio, pensando en lo mejor para los enfermos, allí se encontró con un grupo de excelentes profesionales que, además de una magnífica formación, tenían otra serie de ingredientes fundamentales; juventud entusiasmo y muchas ganas. Todo ello unido a la propia sinergia generada en un Hospital de nueva creación, sin inercias ni hipotecas pendientes. Por tanto, materia prima y forma sustancial.

Con las citadas premisas, el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Morales Meseguer, bajo la Dirección del Dr. González Díaz, se convirtió en un Servicio pionero en el ámbito de su especialidad, destacando, entre otros, en los siguientes aspectos:

- Ahora que tanto hablamos de la humanización de los Cuidados Intensivos y rompiendo con la clásica concepción endogámica de estas Unidades, la UCI del Hospital Morales Meseguer, asumió desde su inicio una política de apertura hacia el hospital, con iniciativas como el ingreso de pacientes con patologías que clásicamente se habían tratado únicamente en las plantas de hospitalización, cual es el caso de los enfermos oncohematológicos.
- Introduciendo, con exquisito rigor científico, técnicas no exentas en sus inicios de debates éticos como la Ventilación Mecánica no Invasiva que, con el paso

del tiempo ha demostrado ser una elección de extraordinario valor terapéutico y con beneficio reconocido en calidad de vida para el paciente. Sin duda, uno de los logros por los que el Dr. González y el equipo que dirigió, fueron reconocidos internacionalmente.

- Un vez más, y haciendo gala de espíritu innovador y coordinadamente con los neumólogos del hospital, muy especialmente con el Dr. Sánchez Nieto, y pensando siempre en la calidad de vida de los pacientes, pusieron en marcha la pionera “Unidad de ventilación no invasiva en planta”, cuyos pacientes eran atendidos por neumólogos en turno de mañana y por intensivistas el resto de la jornada. Esta iniciativa, además de un beneficio evidente en confort para los pacientes, mejoró el coste de oportunidad liberando espacios de la UCI para otro tipo de enfermos más críticos y, además, supuso un impacto económico con una repercusión considerable para el hospital.
- Y, en fin, un enorme, generoso y exitoso trabajo de difusión y formación en las diferentes técnicas de Ventilación Mecánica no Invasiva, reconocido tanto en nuestro medio como fuera de él, como bien traduce la ingente actividad científica llevada a cabo en este campo por el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Morales Meseguer.

El Dr. González, aún a pesar de su constante carácter innovador y de la invasión tecnológica que nos asola, nunca perdió de vista, los auténticos fines de la Medicina que, como bien nos recuerda el decisivo Informe Hastings de 1996, son “Curar cuando se pueda, paliar casi siempre y consolar siempre”.

### Como persona y como compañero

Siempre tuve con Chindo una conexión muy especial. Su cercanía, su forma de afrontar los problemas, su sentido común, el sosiego con

el que se enfrenta a la vida y otras muchas virtudes que atesora y que aquí sería imposible resumir.

Supongo que, además de todo ello, mi condición personal de gallego consorte habrá contribuido más, si cabe, al gran afecto que le profeso.

Es, también, cosa rara en los tiempos que corren, en los que todo el mundo está sobrado de soberbia, un hombre extraordinariamente modesto. Si hablamos con él y no escurramos un poco, se nos podría escapar la sabiduría que atesora. Haría buena, sin duda, aquella feliz reflexión del recientemente desaparecido Stephen Hawking que nos recordaba que “*el mayor enemigo del conocimiento no es la ignorancia sino la sensación de tenerlo*”.

Sus compañeros más cercanos, los del día a día, que es cuando mejor se conoce a las personas, dicen de él que fue un Jefe de Servicio irrepentible. Respetuoso con todos, empático y sensible a las emociones de los demás. Todo un ejemplo de confianza hacia sus colaboradores, delegando en ellos y permitiéndoles desarrollar sus propias habilidades y aptitudes. Nunca ha sido estentóreo sino, muy al contrario, pausado, tranquilo y tolerante, lo que no le ha impedido ejercer con rigor su autoridad moral y profesional.

En definitiva, hombre cabal y sensato donde los haya.

Una de las experiencias personales más gratificantes que compartí con el Dr. González fue el paso de ambos por la Comisión de Bioética del Hospital Morales Meseguer. Las Comisiones de Bioética, como Vds. conocen, están formadas por profesionales de procedencias diversas, además de miembros externos ajenos al mundo sanitario. Obviamente, de esta composición tan heterogénea se deduce que haya opiniones, perspectivas e incluso valores contrapuestos, como debe ser cuando se trata de abordar dilemas éticos complejos.

Recuerdo que cuando los debates se encontraban en el momento álgido, las intervenciones de Chindo se convertían en un au-

téntico bálsamo que arrojaba luz para todos los que allí estábamos, tanto por el fondo de sus argumentos como por la forma de exponerlos. Esa capacidad, expresada además de manera tan natural, sin aparente esfuerzo y sin pose alguna, siempre me impresionó de Chindo.

El Dr. González, como buen gallego, nunca perdió la conexión afectiva y emocional con Galicia, porque aunque la mayoría de su familia sea murciana, allí quedan muchas cosas, entre ellas, los recuerdos de los largos viajes por aquellas rudimentarias e interminables rutas, por La Gudiña, Xinzo de Limia y los míticos puertos del Padornelo y la Canda. Resulta imposible olvidar las vacaciones en Entrimo y las excursiones familiares a bañarse en las pozas de Los Aguinchos, todo ello amenizado con las cassettes del grupo Abba. Incluso, en su más tierna infancia, sus partidos de fútbol en Cangas de Morrazo formando equipo con el mismísimo Julio Iglesias.

Pero si bien Chindo lleva entre nosotros casi 50 años, este periodo no ha estado exento, sobre todo en los inicios, de titubeos ante los constantes ofrecimientos que desde Galicia surgían para que volviese a su tierra. En varios momentos ha sentido la tentación, por designio natural de la llamada de sus raíces. Y es que Galicia y concretamente Ourense tiran mucho. Es muy emocionante escuchar, sobre todo cuando uno se encuentra lejos aquello de *“Tres cousas hai en Ourense que non as hai en España; O Santo Cristo, a Ponte Romana e as burgas fervendo auga”*.

De hecho, en el año 1974, se trasladó al Hospital Juan Canalejo de la Coruña, aunque tras un año de estancia retornó de nuevo a Murcia. Y es que, por suerte y con la inestimable influencia de la familia murciana, el Segura pudo más que el Miño, el Monastrel más que el Ribeiro y el Paparajote más que la Queimada.

Lo hemos tratado tan bien en esta bendita tierra que casi se le ha agotado la saudade que, como bien la define el poeta, *“es la presencia de la ausencia”*.

Querido Chindo, enhorabuena para ti y para toda tu familia. Bienvenido seas a esta tu casa. Hoy es un día de gran satisfacción para todos nosotros ya que la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, se ha enriquecido *“cun home que ten moito xeito”*, que, para aquellos que no conozcan el término, significa en castellano, un hombre con mucho sentido y fundamento.

Sras. y Sres., amigos, muchas gracias a todos por su atención y paciencia



## Palabras de clausura

del acto de recepción como Académico Numerario  
de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia  
del Ilmo. Sr. Dr. D. Gumersindo González Díaz

✿ Manuel Clavel-Sainz Nolla ✿

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

Vienes con méritos sobrados a nuestra Academia. La Real Academia de Medicina y Cirugía tiene que ser capaz de asumir los retos que se plantea en la sociedad actual adecuándonos a los nuevos tiempos centros vivos y dinámicos con sentido de la historia para poder analizar con profundidad cada uno de los acontecimientos que se van produciendo; 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.

Recuerdo perfectamente cuando un grupo de médicos, dos años después de hacerlo yo a la vuelta de mi estancia en Inglaterra, os incorporaseis a la Residencia Virgen de la Arrixaca, excepto a Manolo Rodríguez Girones amigo de la infancia, no os conocía a ninguno. Estabais tutelados por el Dr. Ricardo Candell, y me llamo la atención vuestra formación en la vida



D. Manuel Clavel-Sainz Nolla impone la Medalla como Académico de Número a D. Gumersindo González Díaz.

diaria, con una dedicación y disciplina hospitalaria no conocida en Murcia; sentí una empatía profesional y personal, y los años han demostrado vuestra valía. Con vosotros llego el verdadero boom hospitalario y el desarrollo médico-asistencial y científico de muchas especialidades y en conjunto del hospital

Tu *curriculum* ha sido expuesto con mucha calidad por nuestro secretario Dr. Gines Madrid, desde tu origen gallego hasta la fecha. Mi relación con Orense es escasa; a parte del turismo, participé en un simposio sobre tumores óseos en 1972 organizado por un gran ortopeda Manuel Conde Corbal, año en que triunfó en un festival la famosa canción “*Tres cosas hai en Ourense*”

Tu calidad como clínico estudioso unido a tu capacidad de gestión han sido los pilares básicos en tu trayectoria, en dos aspectos: aportando a los enfermos el beneficio de un trabajo desde una perspectiva clínica, utilizando el beneficio de los progresivos avances tecnológicos con responsabilidad y racionalidad. Y segundo con la toma de conciencia de la consideración humana del enfermo, que no olvidemos, que tenemos que tratar con honestidad y con la humildad de reconocer que sólo contamos “con la pobreza de los conocimientos de nuestra ciencia y el alud inconmensurable de nuestra ignorancia”. A ello quiero añadir, además, tu honestidad y humildad; nadie te ha oído reclamar nunca una lisonja; sólo así es posible que seguir teniendo una vida activa y atrayente

Esta tarde comienzas otra nueva etapa vital; la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia quiere ser un centro vivo, dinámico y un lugar de encuentro para el modelo profesional que tú representas; te invoco a que sigas colaborando con nosotros y participar en esta tarea, pero sin olvidar que vivimos acuciados por la necesidad de hacer cosas grandes, pero que no se nos escape la grandeza de las cosas pequeñas, las cosas originarias, antiguas y sencillas, primitivas y eternas.

Muchos de los aquí presentes nos enor-

gullecemos de haberte tenido como colega y amigo fuera y dentro del hospital. Gracias Chindo. Te deseo que sigas disfrutando de tu vida familiar junto a Angelines, rodeados de vuestros 6 hijos, que crecieron viendo al padre con un poder casi omnímodo y de los tiernos besos de 5 nietos que te deben hablar con acento murciano.

Termino porque no quiero vulnerar más tu modestia. Se dice que recordar es volver a poner en el corazón, lo que en el corazón estuvo, o, dicho de otra manera: las vivencias que calaron profundamente en nuestro interior nunca desaparecerán de nosotros completamente; deseo que eso mismo te ocurra a ti con el acto de esta tarde. La Real Academia de Medicina y Cirugía que en este momento tengo el honor de representar, te recibe con el orgullo que te mereces. Por todo ello, que no es poco, y como es habitual en este tipo de actos, esta bicentenaria institución te abre sus puertas y te dice simplemente que eres bienvenido.

# 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-Trinida Herrero Ezquerro**  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**Discurso de recepción**

**‘Locura entre rejas’**

**D<sup>a</sup>. María Isabel García Gómez**  
Médico Facultativa de Sanidad Penitenciaria,  
Directora del Centro de Inserción Social “Guillermo Miranda” de Murcia

8 de febrero de 2018



# Locura entre Rejas

✿ **María Isabel García Gómez** ✿

Médico Facultativa de Sanidad Penitenciaria,  
Directora del Centro de Inserción Social “Guillermo Miranda” de Murcia



Acto de toma de posesión como Académica Correspondiente de la Dr. María Isabel García Gómez. De izquierda a derecha: D<sup>a</sup> María Isabel García Gómez, D<sup>a</sup> María-Trinidad Herrero Ezquerro, D. Manuel Clavel Sainz-Nolla y D. Ginés Madrid García.

## Introducción

La figura del enfermo mental en prisión en España ha sido contemplada en los Códigos Penales de 1848, 1850 y 1870 como “el imbécil y el loco”, pasando los de 1928 y 1932 a destacar la figura del “enajenado” asociándolo con las medidas de seguridad, como medida protectora de la sociedad que no le considera voluntariamente culpable pero si socialmente peligroso<sup>1</sup>.

El incremento durante las últimas décadas de personas con problemas mentales que se

encuentran privadas de libertad es un problema complejo de salud pública que afecta a todos los países europeos y que se ve reaguizado por la carencia de centros y recursos específicos no penales para prestar una asistencia adecuada a este tipo de enfermos.

Según datos recogidos por la Organización Mundial de la Salud en diversos estudios realizados desde 2001 a 2013<sup>2</sup>, y a pesar de los diferentes criterios diagnósticos existentes, hay características que aparecen en todos

1. <http://fundacion.abogacia.es>

2. Organización Mundial de la Salud. (2013). Informe sobre la salud en el mundo 2013. Investigaciones para una cobertura sanitaria universal. Ginebra: OMS. En: <http://www.who.int/whr/2013/report/es/>

ellos y muestran que los Trastornos Mentales son comunes, pueden afectar a personas de todas las edades y nacionalidades en alguna etapa de su vida y tienen una distribución mundial.

La elevada prevalencia de los enfermos mentales en los centros penitenciarios ordinarios es un problema que se viene constatando desde hace muchos años. Estudios realizados en los años 90 a nivel mundial en población penitenciaria concluyen que la probabilidad de padecer un trastorno psicótico o depresión grave es entre 4 y 6 veces superior en las personas encarceladas respecto a la población general y que la probabilidad de ser diagnosticado de un trastorno antisocial de la personalidad es 10 veces superior<sup>3</sup>.

La OMS estima que en las sociedades occidentales, la incidencia de alteraciones psiquiátricas es hasta siete veces mayor en la población penitenciaria que en la población general<sup>4</sup>, tal y como se recoge en las Recomendaciones del Comité de Ministros del Consejo de Europa<sup>5,6</sup>, en los últimos años y coincidiendo con el aumento de la población penitenciaria, se ha observado un sensible incremento de algún tipo de trastorno mental en las personas que ingresan en prisión.

Entre las causas que han provocado este aumento se encuentra principalmente la desaparición de los manicomios como espacio que

durante dos siglos, ha albergado a personas socialmente problemáticas, al efecto negativo que la prisión ejerce sobre las personas recluidas y al considerable aumento de población general que carece de recursos de todo tipo o está simplemente marginada, entre la que hay que contar con un buen número de personas con trastornos mentales, en especial psicosis crónicas, que de una manera u otra acaban con facilidad en prisión. Sin contar claro está, con los trastornos mentales provocados por el consumo de sustancias tóxicas.<sup>1,7-9</sup>

En el marco de la Unión Europea, en la Conferencia de Helsinki, celebrada en enero de 2005 bajo el lema “Enfrentando desafíos, construyendo soluciones”, los representantes de los Ministerios de Sanidad de los 52 Estados participantes suscribieron la Declaración Europea de Salud Mental.

En España, esta situación fue puesta de manifiesto en 1998 por el Defensor del Pueblo Andaluz en un complejo informe sobre enfermos mentales internados en establecimientos penitenciarios andaluces. “La conclusión más rotunda por parte de todas las instancias que han participado en este trabajo es que el enfermo mental no cumple ningún papel en la cárcel y que, por su parte, las cárceles no están para tratar enfermos mentales”.<sup>8</sup>

## Antecedentes históricos enfermedad mental y delito

**Criminalización de la locura y patologización del crimen. La comisión de delitos por enfermos mentales ya preocupaba a la clase**

3. Fazel and Danesh, 2002; Andersen, 2004; Brugha et al, 2005. Citados por informe PRECA.

4. Mendelson, E.F. A survey of practice a regional Forensic Service: what do Forensic Psychiatrists do? Part I-II: Characteristics of cases and distribution of work. *Fr. J. Psychiatry*. 1992; 160: 769-776.

5. Recommendation No. R (98) of the Committee of Ministers to member states concerning the ethical and organisational aspects of health care in prison. {Internet}. Strasbourg: Council of Europe Committee of Ministers. 1998 [citado 2011 feb 28]. Disponible en: <https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?id=475927&Site=CM>

6. “La situación de los enfermos mentales internados en centros penitenciarios andaluces” 78 páginas. Publicado en el Boletín Oficial del Parlamento Andaluz nº 193, de 3-3-1998, V Legislatura. Debate en Diario de Sesiones de la Comisión de Asuntos Sociales nº 220 serie A, sesión celebrada el 9-12-1998, V Legislatura.

7. Esquirol, Jean-Etienne-Dominique. (1827). “Note sur la monomanie homicide”. En Hoffbauer, J.C.. *Médecine légale relative aux aliénés et aux sourds-muets, ou les lois appliquées aux dé sordres de l’intelligence*. París, J.B. Bailliére.

8. Morel, Benedict-Augustin. (1851-1852). *Etudes cliniques. Traité théorique et pratique des maladies mentales considérées dans leur nature, leur traitement, et dans leur rapport avec la médecine légale des aliénés*. Nancy, Grimblot, París, Masson, 2 vols.

9. [http://www.criminalistica.mx/expresionforense.com/Archivo\\_coleccion\\_EF/expresion%20forens%20no%2014\\_mayo-junio\\_2014.pdf](http://www.criminalistica.mx/expresionforense.com/Archivo_coleccion_EF/expresion%20forens%20no%2014_mayo-junio_2014.pdf)

médica y a la incipiente psiquiatría del siglo XIX. Diversos motivos de índole social y científico convergieron para que la “monomanía”, término introducido en el lenguaje médico por Jean-Etienne-Dominique Esquirol (1772-1840)<sup>7</sup>, comenzara a caer en desuso entre los psiquiatras. Uno de los factores que más influyeron en este rechazo fue la dificultad que se encontraba a la hora de manejar ese concepto en la práctica médico-forense.

Así, el modelo médico de criminalidad entonces, precisaba ajustes que permitieran responder mejor a las expectativas de los médicos de cara a mejorar su aceptación por la sociedad. La teoría de la “degeneración”, formulada en 1857 por Benedict-Augustin Morel<sup>8</sup>, supuso un giro radical en la comprensión de la locura, al considerarse ésta como una anomalía constitucional ligada a alteraciones morfológicas.

La favorable recepción que recibió la aportación de Morel entre los médicos “alienistas” fue debida a la fácil solución que ofrecía a problemas cruciales planteados por la enfermedad mental. Al referir el proceso patológico a un substrato físico, esto es, la anormal configuración biológica y anatómica, proporcionaba claves aparentemente objetivas para el diagnóstico de las anomalías mentales. De hecho, las alteraciones somáticas de los pacientes degenerados, de los que el alienado era un ejemplo especialmente relevante, se podían poner en evidencia por medio de ciertos aspectos de su morfología externa que lo harían fácilmente reconocible.

Por otra parte, una serie de procesos criminales que conmovieron a la sociedad española en la década de 1880, fueron esenciales para la introducción del “degeneracionismo” en los peritajes psiquiátricos y para dar a conocer a la sociedad las vinculaciones entre locura, criminalidad y una anormal conformación orgánica para intentar convencer a la justicia de la existencia de numerosos criminales que, en realidad, eran enfermos mentales y que pasaban desapercibidos para los no expertos.

Estos casos, con amplia repercusión social,

fueron utilizados por un grupo de jóvenes frenópatas<sup>9</sup> como Luis Simarro, Jaime Vera o José María Escuder, encabezados por José María Esquerdo<sup>10</sup>, para introducir en las salas de justicia una importante controversia, cuyo objetivo era aprovechar la publicidad que dichos procesos provocaban, para dar a conocer a los magistrados y al público en general los avances científicos y encontrar la legitimación social que les permitiera implantar la psiquiatría como disciplina científica.

Estos procesos contenían un trasfondo de morbo social, determinado por la propia naturaleza de los crímenes cometidos, al ser pública la celebración de los juicios orales (instaurados en 1882 por el gobierno liberal de Sagasta), que la prensa aprovechó para dar cumplida cuenta de todo lo acontecido al público curioso que acudía a los procesos más famosos, con la espectacular difusión de dichos actos criminales, de tal forma que esta información llegaba a desplazar al resto de noticias. Al mismo tiempo, esta difusión favorecía la lucha encubierta entre el poder judicial y los médicos alienistas para exponer sus teorías. Así lo expone Trinidad Fernández en su libro *“La defensa de la sociedad. Cárcel y delincuentes en España”*.

*“Como podemos comprobar, también hoy los medios de comunicación continúan ejerciendo un importante papel en la difusión alarmista de determinados delitos cometidos por personas con enfermedad mental”.*

Entre los procesos que tuvieron mayor repercusión, se encuentran el caso de Juan Díaz Garayo, conocido por “El Sacamantecas”<sup>11</sup>, procesado por violar, asesinar y arrancar las vísceras a seis mujeres en la provincia de Álava, entre 1870 y 1879; el caso del médico

10. Esquerdo, José M<sup>a</sup>. (1881). “Locos que no lo parecen. Garayo el Sacamantecas”. *Revista de Medicina y Cirugía Prácticas*, 5, pp. 101-109, 153-159, 211-217, 303-312, 358-365, 402-409.

11. <https://culturacientifica.com/2015/07/13/el-caso-de-juan-diaz-de-garayo-a-el-sacamantecas/>

Manuel Morillo<sup>12</sup>, acusado de asesinar al padre de su novia en 1884, o el famoso proceso del cura Cayetano Galeote<sup>13</sup> quien asesinó al Obispo de Madrid-Alcalá, en 1886.

*“Esta dualidad contradictoria enfermo versus delincuente peligroso persiste hoy en día en relación al tratamiento que ha de darse al enfermo mental que ha cometido un delito. Se trataba, por tanto, de definir, primeramente, si prevalecía el aspecto patológico, que conllevaría la posterior derivación a un tratamiento en establecimiento apropiado, o bien, como defendían los juristas, atenderse solo a la peligrosidad, debiendo ejercerse de forma preventiva la defensa social”.*

En este sentido, Dorado Montero<sup>14</sup>, en su obra “Errores judiciales. Locos condenados por los tribunales”, considera que, alrededor de un 40 por ciento de “locos desconocidos y condenados” a los que denomina “paralíticos generales, absolutamente inconscientes e irresponsables”, a los pocos días de ser condenados eran trasladados de la prisión a los asilos de locos, lo que probaba que eran enfermos mentales ya en el momento de haber cometido el delito y ser condenados.

El Dr. Delbruck, director del asilo de locos de Bremen, en su ponencia sobre “Los delincuentes de responsabilidad limitada” presentada en el Congreso de Dresde de la Unión Internacional de Derecho, en junio de 1903, exponía que: “los establecimientos de locos están en el estado actual de las cosas, llenos siempre de criminales”.

*“En mi opinión, esta manifestación podría ex-*

12. Campos Marín, Ricardo. “Leer el crimen. Violencia, escritura y subjetividad en el proceso Morillo (1882-1884)”. *Frenia*. 2010; 10:95-122.

13. Varela, Julia y Álvarez-Uría, Fernando. (1979): “El Cura Galeote, asesino del Obispo de Madrid-Alcalá”. Proceso Médico-Legal, reconstruido y presentado por Julia Varela y Fernando Álvarez-Uría, Madrid.

14. Mariaca, Margot. “Pedro Dorado Montero y el Derecho Protector de Criminales”, 2010.

*presarse en la realidad del siglo XXI también a la inversa: “los establecimientos penitenciarios, están en el estado actual de las cosas, siempre llenos de enfermos mentales”.*

En la actualidad, las personas con enfermedad mental representan un problema de salud pública que afecta al conjunto de la población, cuyo abordaje y posibles soluciones representan un reto aun mayor y de extrema complejidad cuando se trata de enfermos que se encuentran privados de libertad en centros penitenciarios.

Vemos, por tanto, que el problema de personas con enfermedad mental en prisión no es actual, sino que lleva, al menos, dos siglos de debate. De lo anteriormente expuesto, también se deducen otras cuestiones relevantes, como la importancia de los medios de comunicación, la estigmatización de los enfermos mentales en la sociedad, las cifras de enfermos mentales en prisión similares a los actuales en porcentajes, o la carencia de recursos, entre otros.

## Historia del Derecho Penitenciario

Hay tres eminentes figuras, que contribuyeron a la reforma el Derecho Penitenciario de la época: Concepción Arenal, Rafael Salillas y Ponzano, así como Fernando Cadalso y Manzano<sup>15</sup>. Fruto del impulso científico y práctico de los tres, surgió el Real Decreto de 3 de junio de 1901<sup>16</sup>, donde ya se introducían, significativamente, los principios reguladores de la Ciencia Penitenciaria Moderna, junto con los métodos seguidos en los países más adelantados en el campo de la reforma penitenciaria, como Inglaterra.

Durante los siglos XVIII y XIX las corrientes humanistas imperantes en la época, impulsaron el desarrollo del Derecho Penitenciario, que concebía la prisión como una institución

15. Vid. Garrido Guzmán, L.: Manual op. cit., p. 170.

16. Sanz Delgado, Enrique. “El humanitarismo penitenciario español del s. XIX”. Madrid, 2003, pp. 15 y 281 y ss.

autárquica, omnicomprensiva y autosuficiente, con una asistencia penitenciaria basada en la misericordia y en la idea de reeducación, lo que propició la aparición de los Patronatos como instituciones de asistencia a los reclusos, a los liberados y a sus familiares.

La fuerza y protagonismo de estas corrientes reformistas fueron ejercidos por los mencionados Concepción Arenal<sup>17</sup> y Rafael Salillas<sup>18</sup>, quien, además de especialista en Criminología, Penología y Antropología, destaca también por su labor como médico, jurista, literato y político. Igualmente, tenemos a Pedro Dorado Montero<sup>19</sup>, el más destacado representante de la filosofía positivista aplicada al Derecho, o “positivismo Jurídico” en España. Entre sus reformas, destacan la creación de nuevos establecimientos para evitar la masificación, la adopción de medidas higiénicas y las mejoras en las condiciones de vida en el interior de las prisiones.

Concepción Arenal, abogada penalista, fue nombrada “Visitadora General de Prisiones de Mujeres” y, posteriormente, “Inspectora de Casas de Corrección de Mujeres” en 1864, cargo que sólo pudo ocupar durante un año debido a los cambios políticos. Plasmó su ideal reformador penitenciario en sus diversas obras, como “El visitador del preso”, escrito en 1891. Su reforma penitenciaria se basó en la creación de un cuerpo facultativo de funcionarios de prisiones; estableció la dependencia de los centros penitenciarios del Ministerio de Gracia y Justicia y un tiempo mínimo para la prisión preventiva; aumentó el número de establecimientos penitenciarios para evitar la masificación y prohibió que el penado desempeñara cargo alguno en la prisión, como el de “cabo de varas”.

El médico, criminólogo y antropólogo Ra-

fael Salillas fue Director de la Prisión Celular de Madrid y promovió la renovación del sistema penitenciario español, siguiendo las directrices correccionalistas del italiano Lombroso, dando continuidad a la tarea iniciada por Concepción Arenal.

Entre sus numerosas actividades, propuso importantes reformas higiénicas en las prisiones y aportó una obra de incalculable valor testimonial y estadístico. Sus esfuerzos, junto con el de otros pensadores, dieron lugar a la creación, en 1902, del Consejo Superior Penitenciario; fue fundador de la Escuela de Criminología en 1903, que dirigió hasta su muerte, y de la Revista Penitenciaria Española, que contribuirían de manera clara a las modificaciones y reformas del régimen penitenciario. Igualmente, dirigió la Revista de Antropología Criminal y Ciencias Médico legales y realizó diversas investigaciones para determinar que la criminalidad estaba influida por causas genéticas y ambientales. Entre sus obras escritas, destacan “La Vida Penal en España” (1888), “La Antropología en el Derecho Penal” (1889) y “La Evolución Penitenciaria” (1919)<sup>20</sup>.

Al mismo periodo histórico, pertenece el destacado penalista y publicista Pedro García Dorado y Montero, catedrático de Derecho Político y Administrativo en la Universidad de Granada y de Derecho Penal en la de Salamanca, donde se formó y ejerció hasta su muerte. Librepensador y difusor de las doctrinas positivistas italianas, gozó de reconocido prestigio fuera de España. Realizó una importante labor como responsable y colaborador de varias revistas y como traductor de esta doctrina europea en el cambio de siglo<sup>21</sup>.

Representante máximo del denominado “Derecho Protector de Criminales”, el fundamento de Dorado Montero se basa en la teo-

17. Arenal, Concepción. (1896). Obras completas. Madrid.

18. <https://fernadoburillo.files.wordpress.com/2010/06/rafael-salillas.pdf>

19. Sanz Delgado, Enrique. Profesor contratado Doctor de Derecho Penal. Universidad de Alcalá. “Dos modelos penitenciarios paralelos y divergentes: Cadalso y Salillas”.

20. Oneca, Antón. 1923: 28 y ss. Nota cronológica de Salillas; 1974: 2015 y ss.

21. [http://portal.uc3m.es/portal/page/portal/instituto\\_figuerola/programas/phu/diccionariodecatedraticos/lcatedraticos/gdorado](http://portal.uc3m.es/portal/page/portal/instituto_figuerola/programas/phu/diccionariodecatedraticos/lcatedraticos/gdorado)

ría “correcionalista”, según la cual, la pena no debía ser retribuida, sino correctiva de la voluntad criminal, basada en el estudio psicológico del delincuente. Como consecuencia, el Estado debe proteger al delincuente de la reacción de la sociedad, combatiendo las causas que conducen a la persona a cometer el delito. De esta manera, la pena impuesta impediría la reincidencia; es por ello, un derecho protector de criminales, en el cual el juez, el fiscal y los abogados conformarían un “equipo de cura criminal”<sup>22</sup>.

La fuerza y protagonismo ejercido por estos principios ideológicos de carácter humanista y progresista, aplicados al medio penitenciario durante el siglo XIX, tuvieron una importante repercusión en las reformas penitenciarias que se producirían en el siglo siguiente.

Estas reformas influyeron no solo en el Derecho Penal, sino en todos los aspectos referentes a la Institución Penitenciaria, a sus profesionales, a la vida de los penados y a sus condiciones de reclusión en las cárceles, incluyendo entre otras reformas tan necesarias, la de prestar una adecuada atención médica a los reclusos.

Así, aparece por primera vez en España el concepto de “sanidad penitenciaria” en el ordenamiento legal en el siglo XIX, como un elemento propio de la organización de las prisiones, incluida como Sección Médica dentro del Cuerpo Facultativo de Prisiones, en un Decreto de diciembre de 1886<sup>23</sup>.

Es inevitable, por tanto, referirse al ámbito jurídico al hablar de sanidad penitenciaria, como un término tomado de textos legales para definir toda actividad promovida desde la prisión para la prevención y restauración de la salud de las personas reclusas.

Fernando Cadalso y Manzano (1859-1939) fue uno de los penitenciaristas españoles más importantes de la primera mitad del siglo XX. Tuvo una larga y prolífica carrera en el ámbito

de prisiones: dirigió, entre otros presidios, la Cárcel Modelo de Madrid; fue Inspector General de Prisiones durante veinticinco años; representante de España en cuatro congresos penitenciarios internacionales; estableció el sistema progresivo en las prisiones, que perduró hasta la sanción de la Ley Orgánica General Penitenciaria, en 1979; realizó viajes de estudio a varios países europeos y a los Estados Unidos, de donde importó el modelo de reformatorio para adultos que estableció en Ocaña; colaboró en la elaboración del proyecto de ley de libertad condicional; fue director de la Escuela de Criminología. Poco antes de jubilarse, durante el Directorio Militar de Primo de Rivera, estuvo a cargo del Ministerio de Gracia y Justicia<sup>24</sup>.

Otra relevante figura del siglo XX fue Victoria Kent, abogada penalista y primera mujer en ser nombrada Directora General de Prisiones durante la Segunda República<sup>25</sup>. En su labor reformista, asumió los ideales humanistas iniciados por Concepción Arenal y Dorado Montero y destacó por aumentar los derechos de los reclusos, mejorar las condiciones de vida en el interior de las cárceles y la profesionalización del personal penitenciario. En suma, estableció las bases del modelo penitenciario que hoy conocemos, otorgando dignidad al preso, promoviendo el tratamiento individualizado para la reeducación y la reinserción social.

Como señala Carlos García Valdés en su obra “Semblanza Política y Penitenciaria de Victoria Kent”<sup>26</sup>: “Esta reforma era entender que, de la misma manera que había que proteger a la sociedad de la comisión de actos delictivos

24. [http://e-archivo.uc3m.es/bitstream/handle/10016/caldalso\\_nunez\\_hd29\\_2014.pdf?sequence=3](http://e-archivo.uc3m.es/bitstream/handle/10016/caldalso_nunez_hd29_2014.pdf?sequence=3)

25. García Valdés, Carlos. “Introducción a la Penología”. 2ª edición. Instituto de Criminología de la Universidad Complutense de Madrid. 1982. Pág. 115. Ibáñez Picazo, D. “Victoria Kent, una jurista republicana en la Dirección General de Prisiones (1931-1932)”. Revista de Estudios Penitenciarios nº 257. Secretaría General de II.PP. Madrid, 2014. Págs. 33 a 119.

26. García Valdés, Carlos. “Semblanza Política y Penitenciaria de Victoria Kent”. Derecho Penitenciario (escritos, 1982-1989). Ministerio de Justicia. Madrid, 1989. Págs. 38 y 39.

22. Mariaca, Margot. “Pedro Dorado Montero y el Derecho Protector de Criminales”. 2010.

23. Del Río y Pardo, F. “La Asistencia Sanitaria, introducción”. En Cobo del Rosal M. Comentarios a la Legislación Penal Vol. 1. Madrid: Revista de Derecho Privado; 1986. p. 521-2.



tivos, había también que proteger a los presos frente a los nocivos efectos de la prisión”.

## La institución psiquiátrico-penitenciaria en España

Etimológicamente “Penitenciaria” viene de “penitencia” y ésta, a su vez, del latín “paenitentia”, arrepentimiento, pesar. Por lo tanto, una “penitenciaria” sería el lugar donde los ofensores de la fe se redimían de sus culpas. Término que, posteriormente, se extendió en su uso para aplicarse a los centros de reclusión.

Desde las primeras instituciones de protección y ayuda a los presos de carácter religioso, denominados “procuradores pauperum”, nacidos en el Concilio de Nicea, en el año 325, hasta la creación de los Patronatos, durante el siglo XVIII. Estos “patronatos” prestaban asistencia a los reclusos, liberados y a sus familiares, con carácter de beneficencia privada, por el deber moral y caridad cristiana.

La aparición de los primeros hospitales psiquiátricos en nuestro país se produjo en el siglo XV, prestándose una atención al enfermo mental, caracterizada por un trato humanitario y digno, basado en un espíritu caritativo. Espinosa<sup>27</sup> entre otros autores, ha defendido que en el siglo XVIII la situación asistencial en España a enfermos mentales, conocida como “psiquiatría asilar”, era notablemente mejor que la existente en el resto de Europa. Esta asistencia reconocía al loco como enfermo; los ingresos en el hospital o asilos se hacían con certificado médico y existían instituciones dedicadas a la atención de enfermos mentales, incluyendo casas y departamentos para dementes en los hospitales generales.

La preocupación por la cuestión de la “irresponsabilidad efectiva del enajenado” fue hondamente debatida a fines del XIX, haciendo indispensable la intervención del perito psiquiatra en el proceso penal. Por su parte, el principio clasificatorio y la especial consideración del enfermo mental delincuen-

te hacían necesaria la creación de una institución específica donde alojarlos.

En Europa, los primeros psiquiátricos penitenciarios datan de finales del siglo XVI-II, siendo fundamental en el proceso de su creación la profunda crítica lleva a cabo en Inglaterra por John Howard (1726-1790) en “The State of Prisons in England and Wales” (1777)<sup>28</sup> relativa a la situación en la que se encontraba la convivencia en cárceles de enfermos mentales y sanos, lo que condujo a la reforma de las instituciones que albergaban locos delincuentes.

En España, en la primera mitad del siglo XIX, la mezcolanza de locos y delincuentes era común<sup>29</sup>. La idea de construir el primer manicomio judicial surge en 1886, propiciada por el avance alcanzado por la medicina legal en nuestro país, como expusieron Simarro y Esquerdo<sup>30</sup>. Por Real Decreto de 13 de diciembre de 1886 se dispuso la creación en Madrid de un Manicomio Penal, pero que no llegó a materializarse<sup>31</sup>. A partir de 1887 se irían trasladando reclusos enajenados al Manicomio de Santa Isabel de Leganés<sup>32, 33</sup>, que constituye el precedente más antiguo

28. Howard, John “The State of the Prisons in England and Wales, with Preliminary Observations and an Account of some Foreign Prisons and Hospitals”. Edición francesa, *État des prisons, des hospitaux et des maisons de force*. París, Chez la Granje. 1788.

29. Álvarez-Uría, Fernando. “Miserables y locos”. Barcelona, Tusquets, 1983.

30. Espinosa Iborra, J., “La asistencia psiquiátrica en la España del siglo XIX”. Valencia, 1966.

31. Cuello Calón, Eugenio. “Penalología Las penas y las medidas de seguridad. Su ejecución”. Madrid. Reus. 1920.

32. Barrios Flores, L.F. “Un siglo de psiquiatría penitenciaria”. *Revista de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria*, 2000, 2, 1, pp. 23-30.

33. Villasante Armas, Olga. “Las tres primeras décadas de la Casa de Dementes de Santa Isabel de Leganés: un frustrado proyecto de Manicomio-Modelo”. *Cuadernos de Psiquiatría Comunitaria*, 2002, 2, 2, pp. 139-162.

34. Mollejo, E. y otros. “La práctica clínica en el manicomio de Leganés (1852-1936). Primera aproximación al estudio de sus historias clínicas”, en Martínez Pérez, J. y otros (eds.). *La medicina ante el nuevo milenio: una perspectiva histórica*. Cuenca, Univ. Castilla-La Mancha, 2004.

27. Espinosa Iborra, J. *La Asistencia psiquiátrica*.

de destino de “locos delincuentes”. La masificación provocada por el elevado número de ingresos produjo alteraciones institucionales que conducirían pronto a su expulsión.

El primer psiquiátrico improvisado, dotado de un Reglamento provisional por Real Orden de 20 de marzo de 1894, fue la Penitenciaría Hospital de El Puerto de Santa María. Este centro contaba entonces con cinco secciones: la de ancianos, de inútiles, de enfermos crónicos, de enfermos agudos y la de enfermos mentales. La 5ª sección se dividió, a su vez, en las dependencias de tranquilos, semi-tranquilos, agitados, sucios, epilépticos y enfermos en observación<sup>35</sup>.

La creación de un establecimiento penitenciario-psiquiátrico no sólo era necesaria por las consideraciones doctrinales, sino también, por los inconvenientes regimentales provocados por enfermos mentales exentos de responsabilidad penal, al permanecer ingresados en las cárceles ordinarias, donde, por otra parte, se agravaban sus males y provocaban alteraciones del régimen de vida y disciplina.

Las dificultades presupuestarias dilataron la creación de un psiquiátrico penitenciario suficientemente dotado<sup>36</sup>, a pesar de las prescripciones para la construcción de contenidas en sucesivos Reales Decretos de 1 de septiembre de 1897 y de 26 de enero de 1912, continuándose la habilitación de las dependencias de la Penitenciaría del Puerto de Santa María como “manicomio penitenciario provisional”<sup>37</sup>, aunque esta institución no fue la única en albergar a reclusos dementes.

El precedente de las actuales instituciones hospitalarias psiquiátricas penitenciarias es el Centro Asistencial Psiquiátrico Penitenciario

de Madrid, en su orígenes Instituto Psiquiátrico Penitenciario, cuya construcción se inició en 1944. Ubicado en el Complejo Penitenciario de Carabanchel, junto al Centro de Detención de Hombres, el Hospital General, el Reformatorio de Jóvenes y la Escuela de Estudios Penitenciarios, cubriría, a partir de entoces, las necesidades asistenciales específicamente psiquiátricas<sup>38,39</sup>.

La reforma del Reglamento de Servicios de Prisiones de 1956 (RPS 1956), en 1968, cataloga al “Sanatorio Psiquiátrico Penitenciario” único establecimiento específico para enfermos mentales varones al Centro Asistencial Psiquiátrico Penitenciario de Madrid (art. 5.a). Por su parte, el establecimiento penitenciario de Yserías acogería un departamento para mujeres enfermas mentales y otros dos centros especiales: el Departamento de Oligofrénicos de León, al que iban destinados “todos aquellos que presenten una debilidad de la inteligencia en cualquiera de sus grados”, y el Centro de Psicópatas de Huesta, destinado a “internos que presenten dicha anomalía” (arts. 23.f y h) RSP 1956, redactado según Decreto 162/1968, de 25 de enero.

El Departamento de Oligofrénicos de León fue suprimido por Orden de 225/990, creándose un Departamento análogo en Sevilla, que daría paso al Hospital Psiquiátrico Penitenciario de esta ciudad (Orden 1-6-1990) con capacidad para 150 camas. Por su parte, el Centro de Psicópatas de Huesta se suprimió por Orden de 22-5-1990 y sus pacientes trasladados al Hospital Psiquiátrico Penitenciario de Alicante. El Sanatorio Psiquiátrico Penitenciario de Madrid se suprimió por Orden de 22-5-1990.

35. Riera, Juan. “Los hospitales especializados en el siglo XIX”. *Asclepio*, XXI. 1969.

36. Barrios Flores, Luis Fernando. “La Psiquiatría Penitenciaria: perspectiva histórica y problemas presentes”. *Sociedad Española de Psiquiatría Legal*. Edición III (enero-febrero 2003), pp. 17-30.

37. Cadalso, Fernando. “Diccionario de legislación penal, procesal y de prisiones”. Madrid. Imprenta de J. Góngora Álvarez, III, 1907.

38. García Valdés, Carlos. “La reforma penitenciaria española: textos y materiales para su estudio”. Madrid, Instituto de Criminología de la Universidad Complutense de Madrid, 1981. García Valdés, Carlos. “Informe General, 1979”. Madrid, Dirección General de Instituciones Penitenciarias, 1979.

39. *Ibid.*

## Vida en prisión durante la Transición democrática

En los comienzos de la era democrática, el estado en las prisiones era de una extremada inseguridad física y, sobre todo, jurídica, consecuencia del cúmulo de diversos factores. En primer lugar la inadecuación de los medios materiales y personales que cumplieran unos mínimos requisitos de calidad y suficiencia para alojar y atender a los internos, surgiendo la necesidad de adoptar un conjunto completo de medidas para aproximar la situación real a las exigencias del Estado democrático y social de derecho en construcción.

Por otra parte, la existencia de una clamorosa demanda de los internos, alimentada por diversos colectivos sociales, la COPEL<sup>40</sup> y partidos políticos en formación, para acceder a las ventajas de la nueva situación, reclamando la concesión de una amnistía de la que sí se benefició un sector minoritario del total de los presos. En tercer lugar, la solicitud del reconocimiento de derechos mínimos elementales, previamente inexistentes, así como la adopción de medidas tendentes a mejorar las condiciones de vida en el interior de las prisiones.

Tras la aprobación de la Constitución, se inicia la reforma penitenciaria con el abogado penalista Carlos García Valdés, como Director General de Prisiones, y la colaboración y apoyo en este periodo de un grupo de prestigiosos juristas y penitenciaristas.

Hoy en día, es difícil imaginar la precaria situación que los profesionales penitenciarios debieron afrontar durante esta época convulsa. Fue una demostración del elevado nivel de compromiso, implicación y profesionalidad de los funcionarios de la Institución para dar respuesta a situaciones extremas y, especialmente, a las provocaciones provenientes de grupos terroristas que, de forma directa o indirecta, debieron sufrir estos profesionales,

junto a sus familias, pagando algunos de ellos el servicio con su vida.

La reforma de la asistencia sanitaria penitenciaria de la década de los 80 y 90, se vio acelerada por la aparición de la pandemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, el SIDA, con elevadas cifras de morbilidad y mortalidad en la población penitenciaria, careciendo en su inicio de protocolos y conocimientos para su tratamiento y prevención adecuados.

Esta pandemia también influyó en la reforma de la normativa penitenciaria, concretamente, en la regulación de la libertad condicional, que eximía para su concesión del requisito de cumplimiento de las tres cuartas partes de la condena para los septuagenarios y a los enfermos muy graves con padecimientos incurables.

Se cumplía, así, con las previsiones establecidas por la Organización Mundial de la Salud y por el Consejo de Europa, que abogaban por la concesión de la libertad condicional de todos los presos que se encontraran en fases terminales de enfermedad, incluido el SIDA, y su ingreso en hospitales especializados atendiendo a razones humanitarias<sup>41</sup>.

El mayor y mejor control del Sida y de los problemas derivados de la drogodependencia que asolaron las prisiones europeas y españolas en las décadas de los años 80 y 90 es hoy una realidad en prisión.

La Ley Orgánica General Penitenciaria<sup>42</sup>, es la más antigua de la democracia con este rango. Su posterior desarrollo reglamentario establece las actuales condiciones de las penas privativas de libertad. Tras casi cuatro décadas

41. Declaración de la Reunión consultiva sobre Prevención y Lucha contra el Sida en las cárceles (O.M.S.): "a los presos con sida se les debe ofrecer la liberación anticipada, por razones humanitarias, a fin de que puedan morir con dignidad y en libertad". Por su parte, el Consejo de Europa, en la Recomendación 1.080 (1988), de la Asamblea Parlamentaria: "Recomienda al Comité de Ministros a invitar a los gobiernos de los Estados miembros... a transferir a todos los detenidos que han desarrollado el sida a hospitales especializados, y a permitir la liberación definitiva de los presos mortalmente enfermos, por razones humanitarias".

42. Ley Orgánica General Penitenciaria 1/1979, de 26 septiembre 1979. BOE núm. 239/1979, (Oct. 5. 1979).

40. Coordinadora de Presos en Lucha (COPEL), nacida en 1976 en la cárcel de Carabanchel con el objetivo de conseguir la Amnistía General y el cambio de las normas de vida en el interior de las prisiones.

fundamentando y tutelando la ejecución de la privación penal de libertad en nuestro país, está pendiente de una nueva formulación, tras la última reforma del Código Penal mediante Ley Orgánica 1/2015 de 30 de marzo.

## Situación actual de la Sanidad Penitenciaria

La Institución Penitenciaria tiene asignada entre sus competencias, velar por la vida, integridad y salud de los internos. A este respecto mantiene, en los establecimientos de ella dependientes, la cobertura sanitaria correspondiente al nivel de Atención Primaria de Salud (arts. 3 y 4 LOGP). La Ley General de Sanidad<sup>43</sup> garantiza los derechos de los internos y su acceso a las prestaciones sanitarias en condiciones de igualdad efectiva, siendo competencia de las Administraciones la organización y desarrollo de todas las acciones preventivas y asistenciales dentro de una concepción integral del sistema sanitario.

La sanidad penitenciaria se corresponde, por tanto, con toda actividad promovida en los centros penitenciarios encaminada hacia la prevención y la restauración de alteraciones de la salud, la promoción de hábitos de vida saludable y la reinserción social de personas con privación de la libertad, enmarcados en un ámbito de equidad efectiva (en relación a la atención extra-penitenciaria), sin menoscabo de su condición, para la lucha contra las desigualdades en salud; y siendo las administraciones penitenciarias responsables del desarrollo de todas estas actividades dentro de una concepción integral del sistema sanitario tal y como se recoge en los artículos 3, 4, 10 y 12 de la Ley General de Sanidad.

En consonancia con nuestro entorno europeo, la legislación sobre esta materia considera que las personas que están internadas en prisión deben tener los mismos derechos y prestaciones sanitarias que el resto de la ciudadanía con las limitaciones propias, en lo

que concierne al ejercicio, y no a su contenido, derivadas de esta situación.

El objetivo principal es, por tanto, garantizar los derechos de los internos como usuarios de los servicios de salud, la accesibilidad de este colectivo a los recursos sanitarios, la calidad de las prestaciones sanitarias penitenciarias y la equidad en el acceso a los cuidados.

Por otra parte, la Institución Penitenciaria está encaminada hacia el cumplimiento de las penas judiciales, asegurando la custodia de los reclusos y protegiendo su integridad, tanto física, como mental, pero atendiendo a lo que recoge el artículo 25.2 de nuestra Constitución, al estar sus objetivos principales orientados hacia la rehabilitación de los reclusos a una vida en libertad en la que prime el respeto por las normas sociales y legales<sup>44</sup>.

## Organización de la Administración Penitenciaria

La Administración Penitenciaria depende de la Administración General del Estado. La administración de la política penitenciaria es competencia del Ministerio del Interior a través de la Secretaría General de Instituciones Penitenciarias que se articula en unidades técnicas y funcionales de diferente rango administrativo y en una red de servicios periféricos constituidos por los centros penitenciarios, los centros de inserción social y los servicios de gestión de penas y medidas alternativas.

La Secretaría General de Instituciones Penitenciarias constituye los denominados Servicios Centrales<sup>45</sup>. Está articulada en unidades técnicas y funcionales de diferente rango administrativo. Desde los servicios centrales de la Secretaría General de Instituciones Penitenciarias se lleva a cabo la dirección, el impulso, la coordinación y la supervisión de los servicios periféricos que están integrados por

44. Artículo 25.2 Constitución Española 29/12/1978 BOE-A-1978-31229.

45. <http://www.institucionpenitenciaria.es/web/portal/administracionPenitenciaria/organizacion/serviciosCentrales/estructuraOrganizativa.html>

43. Ley 14/1986, del 25 de abril, General de Sanidad.

una organización de Centros Penitenciarios y Centros de Inserción Social repartidos por todas las comunidades autónomas, a excepción de Cataluña, que tiene transferidas las competencias en materia penitenciaria desde 1983 y el País Vasco que tiene transferidas competencias en materia sanitaria.

En total hay una red de establecimientos penitenciarios distribuidos por la geografía nacional integrada por 69 Centros Penitenciarios para el cumplimiento de penas, medidas de seguridad y para prisión preventiva; 32 Centros de Inserción Social, 13 de ellos Centros de Inserción Social con plena autonomía organizativa y funcional y 19 dependientes; 21 Secciones Abiertas; 3 Unidades de Madres y 2 Hospitales Psiquiátricos Penitenciarios (Sevilla y Alicante).

Dicha estructura permite el correcto funcionamiento interno de cada centro y posibilita la continua relación y coordinación con los Servicios Centrales ubicados en Madrid.

En dichos establecimientos desarrollan su labor profesionales funcionarios y laborales cuyo objetivo es la reeducación y reinserción social de los penados, y al mismo tiempo, garantizar la seguridad y la custodia de las personas encomendadas a la institución.

## Tipos de establecimientos penitenciarios

La Ley Orgánica Penitenciaria establece en el artículo 7 que los, establecimientos penitenciarios pueden ser de preventivos, de cumplimiento y especiales y el artículo 11 establece que “Los establecimientos especiales son aquéllos en los que prevalece el carácter asistencial y serán de los siguientes tipos: a) centros hospitalarios; b) centros psiquiátricos; c) centros de rehabilitación social, para la ejecución de las medidas penales, de conformidad con la legislación vigente en la materia”.

## Población reclusa

Según datos de las estadísticas semanales de

la Secretaría General de Instituciones Penitenciarias<sup>46</sup>, a fecha 15 de noviembre el número total de reclusos, incluida Cataluña, es de 59.656, de los cuáles el 92,52% son varones y el 7,48% mujeres. Distribuidos en los tres centros penitenciarios de la Región de Murcia hay un total de 1.698 internos, de ellos 297 son preventivos y 1.401 penados.

El porcentaje de mujeres ha experimentado un incremento en los últimos años debido al gran número de mujeres extranjeras que cumplen condenas largas por tráfico de estupefacientes. El promedio de población reclusa femenina en el resto de países europeos es inferior a la española encontrándose entre el 4% y el 6%, excepto Portugal, que nos supera con un 10% de mujeres reclusas.

El hospital psiquiátrico de Alicante cuenta con 280 enfermos mentales (244 hombres y 36 mujeres) y el hospital psiquiátrico de Sevilla cuenta con 161 pacientes todos ellos varones.

Distribuidos en los tres centros penitenciarios de la región de Murcia hay un total de 1.698 internos, de los cuales 297 son preventivos y 1.401 penados a fecha 15 de noviembre 2017.

La tasa de población reclusa es de 128 por cada 100.000 habitantes, similar a la de los años 2003-2004, para una población total estimada de 46,6 millones de habitantes a fecha 30 de septiembre de 2017 según datos de EUROSTAT<sup>47</sup>.

El 14,65% del total de internos son presos preventivos, a la espera de juicio y el resto penados, con una duración media de condena en torno a los dos años.

Las edades, los jóvenes entre 18 y 21 años está en torno al 1,4%. El grupo mayoritario está entre los 31 y 40 años de edad con un 31,8%, seguidos muy de cerca por el grupo de edad entre los 41 y 60 años con un 31,4%.

46. <http://www.institucionpenitenciaria.es/web/portal/documentos/estadisticas.html?r=s&rasem=2017&tmsem=11&desm=12&rts=GEN>

47. <http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/>

En cuanto a la tipología delictiva, el delito más común es de robos, seguido por delitos contra la salud pública o tráfico de drogas, violencia de género y homicidios o intentos de homicidio.

## Repercusiones de la enfermedad mental en la sociedad

En conjunto, los trastornos mentales constituyen la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en Europa, por delante de las enfermedades cardiovasculares y del cáncer<sup>48</sup>. Constituyen la primera causa de la carga global de las enfermedades<sup>49</sup> a nivel mundial con una carga de aproximadamente un 14%, debido a su cronicidad, como la depresión, situada por encima de otras enfermedades crónicas como el cáncer, o los accidentes cardiovasculares.

Los trastornos mentales, son además, la causa más frecuente de carga de enfermedad en Europa<sup>50</sup>, constituyen un desafío creciente por su dimensión en términos sanitarios y por sus efectos sociales sobre la prosperidad, solidaridad y respeto por los derechos fundamentales y dignidad de los enfermos<sup>51</sup>.

Es la causa del 25,3% de días perdidos y el 33,5% de años perdidos por discapacidad en los países de ingresos bajos y medios respec-

tivamente<sup>52</sup>, previendo que para el año 2020 la carga correspondiente a esos trastornos habrá aumentado en un 15%<sup>53</sup> con grandes repercusiones económicas, directas e indirectas. Sus servicios son costosos y suponen un alto impacto negativo en la calidad de vida de los afectados y sus familias con un gran sufrimiento para ambos.

La depresión unipolar figura como tercera causa de carga de enfermedad, detrás de la isquemia coronaria y de los accidentes cerebrovasculares, explicando el 6% de la carga causada por todas las enfermedades<sup>54</sup>.

Se estima una carga de enfermedad en Europa entre el 3 y el 4% del PNB, por encima de los 182.000 millones de euros anuales, de los cuales el 46% corresponde a costes sanitarios y sociales directos, y el resto a gastos indirectos debidos a la pérdida de productividad, asociada fundamentalmente a la incapacidad laboral. Los trastornos mentales son la causa del 10,5% de días perdidos por incapacidad temporal, y en torno al 6,8% de los años de vida laboral perdidos por invalidez permanente<sup>55</sup>.

En España, excluyendo los trastornos causados por el uso indebido de sustancias, se puede afirmar que el 9% de la población padece al menos un trastorno mental en la actualidad, que algo más del 15% lo padecerá a lo largo de su vida y que estas cifras se incrementarán considerablemente en el futu-

48. Andlin-Sobocki, P.; Rössler, W. Cost of psychotic disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12: 74-77. La carga de la enfermedad es un conjunto de estimaciones de morbilidad y mortalidad en las poblaciones. Permite cuantificar de forma comparativa la pérdida del estado salud debido a distintas patologías, lesiones y factores de riesgo, según variables de persona, tiempo y lugar.

49. M.; Patel, V.; Saxena, S.; Maj, M.; Maselko, J.; Phillips, M.R. & Rahman, A. Global mental health 1: No health without mental health. *Lancet*, 370 (9590), (2007). 859-877. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61238-0

50. Andlin-Sobocki, P.; Rössler, V. Cost of psychotic disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 74-7.

51. Libro Verde. Mejorar la salud mental de la población. Hacia una estrategia de la Unión Europea en materia de salud mental. {Internet} Bruselas: Comisión de las Comunidades Europeas; 2005. Disponible en: [http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/es/com/2005/com2005\\_0484es01.pdf](http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/es/com/2005/com2005_0484es01.pdf)

52. Organización Mundial de la Salud. (2013). Informe sobre la salud en el mundo 2013. Investigaciones para una cobertura sanitaria universal. Ginebra: OMS. En: <http://www.who.int/whr/2013/report/es/>

Organización Mundial de la Salud. (2013). Plan de Acción sobre salud mental 2013-2017. Ginebra: OMS. Recuperado de [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97488/1/9789243506029\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97488/1/9789243506029_spa.pdf?ua=1)OMS, 2013)

53. OMS (2001) Organización Mundial de la Salud (2001). Informe sobre la salud en el mundo 2001. Recuperado de [Http://www.who.int/whr/2001/en/wh01\\_es.pdf?ua=1](Http://www.who.int/whr/2001/en/wh01_es.pdf?ua=1)

54. Olesen, J.; Leonardi, M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol* 2003; 10 (5): 471-477.

55. El coste social de los trastornos de salud en España. Libro Blanco Estudio Socioeconómico. Madrid: Smithkline Beecham Pharmaceuticals, 1998.



ro<sup>56</sup>. A estas cifras hay que añadir que más de la mitad de las personas que necesitan tratamiento no lo reciben y, de las que están en tratamiento, un porcentaje significativo no recibe el adecuado.

La tasa de mortalidad por suicidio ajustada para la edad y el sexo de las personas que padecen un trastorno esquizofrénico; es 9 veces mayor que la de la población general. En la depresión mayor; el riesgo de suicidio se multiplica por 21; en los trastornos de la alimentación por 33 y en las toxicomanías por 86<sup>57</sup>.

El enfoque de determinadas noticias por los medios de comunicación relativas a criminalidad, accidentes de tráfico, abusos y violencia doméstica o de género, vagabundeo, hacen que se produzca una asociación entre enfermo mental y delincuencia en el imaginario colectivo.

En realidad, los estudios realizados muestran que los enfermos con trastornos mentales contribuyen poco a elevar el número de delitos; sin embargo esta asociación constituye un motivo de creciente inseguridad percibida por los ciudadanos<sup>58</sup>, por lo que es fundamental tomar iniciativas que aumenten el conocimiento de la enfermedad mental y ayuden a reducir el estigma y la marginación asociados a las personas que sufren estos trastornos y a sus familiares<sup>59, 60, 61</sup>.

Estos trastornos se pueden diagnosticar y tratar de forma eficaz. Los factores más frecuentemente relacionados con la aparición y evolución de los trastornos mentales son ambientales y sociales, como los conflictos y los desastres, la pobreza, el entorno familiar y social, la carencia de un hogar o el encarcelamiento; factores biológicos u orgánicos como las grandes enfermedades físicas crónicas que se acompañan de una importante discapacidad y los factores individuales como la edad y el sexo, entre otros.

Es frecuente la comorbilidad psiquiátrica con aparición de más de un diagnóstico psiquiátrico en la misma persona lo que conlleva un mayor grado de discapacidad. La comorbilidad puede deberse a la coexistencia de trastorno mental y trastorno por consumo de sustancias, lo que se conoce como patología dual; a la asociación de trastornos físicos y mentales en edades avanzadas y a la coexistencia de trastornos de ansiedad y depresión<sup>62</sup>. Los estudios muestran una mayor comorbilidad en los trastornos por consumo de alcohol, el trastorno por ansiedad generalizada y los trastornos afectivos y trastornos por ansiedad.

Kessler en 1994<sup>63</sup> llevó a cabo un estudio en Estados Unidos a nivel nacional demostrando los resultados que la comorbilidad afectaba al 79% de todas las personas enfermas. En otro

56. Haro, J.M.; Palacín, C.; Vilagut, G.; Martínez, M.; Bernal, M.; Luque, I. et al. Prevalencia y factores asociados de los trastornos mentales en España: Resultados del estudio ESEMED-España. *Med Clin (Barc.)* 2006; 126 (12): 442-451

57. Harris, E.C.; Barraclough, B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 11-53.

58. Muñoz, M.; Vázquez, C.; Bermejo, M.; Vázquez, J.J.; Sanz, J. Trastornos mentales (DSM-III-R) de las personas sin hogar en Madrid: un estudio utilizando la CIDI (Composite International Diagnostic Interview). *Arch eurobiol* 1996; 59: 270-282.

59. Rodríguez, A. (Coord). *Rehabilitación Psicossocial de personas con trastornos mentales crónicos*. Madrid: Editorial Pirámide, 1997.

60. Gisbert, C.; Arias, P.; Camps, C.; Cifre, A.; Chicharro, F.; Fernández, J.; González, J.; Mayoral, F.; Moro, J.; Pérez, F.; Rodríguez, A.; Uriarte, J.J. *Rehabilitación Psicossocial del trastorno mental severo. Situación actual y recomendaciones Intervención Social*. Madrid: INSERSO. Ministerio de Asuntos Sociales, 1991. Colección Servicios Sociales nº 9.

61. Rodríguez, A. *Rehabilitación Psicossocial y Soporte Comunitario del Enfermo Mental Crónico*. III Jornadas de Psicología de la Intervención Social. Madrid: INSERSO, 1993. Colección Servicios Sociales del Ministerio de Asuntos Sociales nº 9.

62. Autonell, J.; Vila, F.; Pinto-Meza, A.; Vilagut, G.; Codony, M.; Almansa, J.; Muñoz, P. & Almansa, J. (2007). Prevalencia de la comorbilidad de los trastornos mentales y factores de riesgo sociodemográficos asociados en la población general de España. Resultados del Estudio ESEMED España. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35 (suppl. 2), 4-11. Recuperado de: <http://publicfiles.prbb.org/publicaciones/3c4bfbf0-0b5e-012e-a84a000c293b26d5.pdf>

63. Kessler, R.C.; McGonagle, K.A.; Zhao, S.; Nelson, C.B.; Hughes, M.; Eshelman, S.; Wittchen, H.U. & Kendler, K.S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51 (1), 8-19 doi:10.1001/archpsyc.1994.03950010008002

estudio posterior realizado a gran escala por Kessler y colaboradores en 2005<sup>64</sup> encontraron un porcentaje elevado alcanzando la tasa de comorbilidad casi un 50%, siendo el estrés uno de los factores más influyentes en el desarrollo de otros trastornos según el estudio de Krueger y otros<sup>65</sup>.

Las personas que sufren trastornos mentales presentan tasas desproporcionadas de discapacidad y mortalidad, siendo más sensibles a padecer otras enfermedades como cáncer, enfermedades cardiovasculares y VIH/SIDA.

La enfermedad mental se asocia, en muchos casos, a situaciones de estigmatización, discriminación y marginación, que les lleva a sufrir frecuentes violaciones de los derechos humanos que les conduce a la exclusión y marginación de la sociedad. El estigma, acompañado de situaciones de discriminación y marginación, es sufrido también por las familias de los pacientes, los profesionales que les atienden y personas con las que se relacionen, es el denominado estigma por asociación<sup>66</sup>.

Esta situación influye de forma negativa en la recuperación e integración social dificultando su acceso a recursos comunitarios como el empleo, la educación o la sanidad.

## Estudios sobre salud mental en el medio penitenciario

El "Mentally Disordered Persons in European Prison Systems. Needs, Programmes and

64. Kessler, R.C.; Chiu, W.T.; Demier, O.; Merikangas, K.R. & Walters, E.E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the Nacional Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 617-627. doi: 10.1001/archpsyc.62.2.617

65. Krueger, R.F.; Caspi, A.; Moffitt, T.E. & Silva, P.A. (1998). The structure and stability of common mental disorders (DSM-III-R): A longitudinal-epidemiological study. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(2), 216-227. doi: 10.1037/0021-843X.107.2.216

66. Muñoz, M.; Guillén, A.I. & Pérez-Santos, E. (2013). La lucha contra el estigma de la enfermedad mental: razones para la esperanza. *Rehabilitación Psicosocial*, 10(2), 10-19. Recuperado de: <http://www.fearp.org/revista/publicados/10b/1019.pdf>

Outcome (EUPRIS 2007)"<sup>67</sup> es un estudio llevado a cabo en 24 países europeos, cuyos resultados mostraron que el número de enfermos mentales en prisión es mayor que en la población general y la cifra va en aumento.

Las causas de este aumento son múltiples. Entre ellas destacan el riesgo asociado a la exclusión social, tan frecuente en las personas reclusas; el fracaso en la asistencia comunitaria y la consecuente cronificación de la patología mental que sufre el paciente y la desinstitucionalización de internos con enfermedad mental que son puestos en libertad sin una alternativa de derivación adecuada a la patología que padece.

Las "Encuestas de Salud Mental", constituyen un estudio multicéntrico puesto en marcha por la Organización Mundial de la Salud, que pretende estudiar la prevalencia de trastornos mentales, la discapacidad asociada y el tratamiento recibido por las personas con trastornos mentales a escala mundial. El estudio ha proporcionado una cantidad sin precedentes de datos de alta calidad sobre la población mundial de la epidemiología de los trastornos mentales<sup>68</sup>.

El "European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMEd)". Es el primer estudio en destacar la magnitud de los trastornos mentales en seis países de la Unión Europea, incluida España. Una muestra representativa de población general (n=21425) de más de 18 años de edad fue entrevistada durante enero de 2001 y agosto de 2003. El estudio determinó que la tasa de prevalencia-vida en Europa para los trastornos mentales comunes (incluyendo los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo) era del 25% y la prevalencia-año del 9,8%.

67. Mentally Disordered Persons in European Prison Systems-Needs, Programmes and Outcome (EUPRIS) Final Report - October 31, 2007.

[http://ec.europa.eu/health/ph\\_projects/2004/action1/docs/action1\\_2004\\_frep\\_17\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2004/action1/docs/action1_2004_frep_17_en.pdf)

68. Kessler, R.C.; Üstun, T.B. The World Health Organization, World. Mental Health 2000 Initiative. *Hospital Management International*, 2000, p 195-196.



En relación a la Tasa prevalencia vida un 14% habían sufrido algún trastorno del estado de ánimo; un 13,6% algún trastorno de ansiedad y un 5,2% había sufrido un trastorno por abuso de alcohol.

En cuanto a la prevalencia-año el estudio mostró que más del 6% de las personas estudiadas habían sufrido un trastorno de ansiedad; un 4,2% algún trastorno del estado de ánimo y un 1,0% algún trastorno por abuso de alcohol en el último año.

Los trastornos mentales más frecuentes encontrados fueron la depresión mayor y las fobias específicas. Los trastornos del estado de ánimo fueron dos veces más frecuentes en mujeres, mientras que los hombres eran más susceptibles de padecer trastornos por abuso de alcohol<sup>69</sup>.

El estudio del "Eurobarómetro" concluye que la tasa de prevalencia de casos probables de trastorno mental común en Europa es el 23,4% de la población adulta. Los países con mayor prevalencia de casos probables en Europa son Francia (25,9%), Italia (30,2%) y Gran Bretaña (31,5%)<sup>70</sup>. En la estimación de la prevalencia se incluyen los trastornos por uso de alcohol.

## Estudios sobre salud mental en el medio penitenciario en España

En España, se han realizado dos estudios para conocer el número y el tipo de enfermos mentales que se encuentran en prisión, el primero en el año 2006 y el segundo en el año 2009.

En el año 2006, la entonces Dirección General de Instituciones Penitenciarias realizó un Estudio sobre salud mental en el medio penitenciario<sup>71</sup>, los datos fueron similares a

los obtenidos en un segundo estudio epidemiológico realizado en 2009 que fueron recogidos en el "Informe de Prevalencia de Trastornos Mentales en Centros Penitenciarios Españoles", denominado Informe PRECA<sup>72</sup>.

Los resultados mostraron una prevalencia de patología psiquiátrica en la población reclusa estudiada del 78,5%, alrededor de cinco veces más elevada que la de una muestra de varones de la población general española en el año 2006 con un 15,7%<sup>73</sup>. Las personas recluidas presentaban una probabilidad de padecer un trastorno psicótico y una depresión mayor de 2 a 4 veces más elevada que la población general; probabilidad hasta 10 veces mayor cuando se trataba de un trastorno antisocial de la personalidad.

El 25,6% de los internos (uno de cada cuatro) presentaba uno o varios diagnósticos de enfermedad mental; es decir, que implicaba una estimación de más 18.000 personas privadas de libertad con uno o varios diagnósticos psiquiátricos y 3.000 tenían un diagnóstico de Trastorno Psicótico, lo que suponía el 3,4% del total de la población reclusa. Estas cifras eran superiores a las encontradas en la población general. Elevada comorbilidad entre trastornos mentales y consumo de drogas, con una prevalencia estimada de patología dual del 46%, es decir, uno de cada dos reclusos. Estos datos son concordantes con otros estudios, lo que demuestra la íntima relación existente entre droga, delincuencia y prisión<sup>74</sup>.

72. Informe Prevalencia de trastornos mentales en centros penitenciarios españoles (Estudio PRECA), Grupo PRECA, Barcelona 2011.

73. Haro, J.M.; Palacín, C.; Martínez, M.; Bernal, M.; Luque, I. et al. (2006). Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study. *Medicina Clínica* 126: 445-451 (Haro et al. 2006)

74. Jiménez Villarejo, J. "La Droga en la Institución Carcelaria". *Revista de Estudios Penitenciarios* nº 237. Madrid, 1987. Pág. 57. También García Valdés, C. "Droga e Institución Penitenciaria" Ed. De Palma. Buenos Aires, 1986 Pág. 55 o "La Droga en las Prisiones" Cuadernos de Política Criminal nº 9. Madrid, 1979, págs. 105 y ss. y Del Rosal Blasco, B. "El Tratamiento de los Toxicómanos en las Instituciones Penitenciarias". Cuadernos de Política Criminal nº 25. Edersa. Madrid. 1986. Págs. 16 y ss.

69. ESEMeD/MEDHEA 2000. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psych Scand* 2004; 109 Suppl 420: 1-64.

70. The European Opinion Research Group (2002). The Mental Health Status of the European Population. Eurobarometer 58.2. Disponible en [http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/life\\_style/mental\\_eurobaro.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/mental_eurobaro.pdf)

71. Estudio sobre la salud mental en el medio penitenciario. Dirección General de Instituciones Penitenciarias. 2007.

Del mismo modo, señala la relevancia de la drogodependencia en el desarrollo de las enfermedades mentales, al observar que un 76% de los reclusos presentaba una historia de trastorno por consumo de sustancias, principalmente alcohol y cocaína e, igualmente, la mayor parte de los presos con trastornos afectivos, de ansiedad o psicóticos tenían también antecedentes de consumo de drogas.

El estudio mostró la estrecha relación existente entre consumo de drogas y trastornos mentales. De hecho, si se excluye la drogodependencia, se consigue una disminución importante en las tasas de enfermedad mental de los reclusos.

Además el Informe PRECA mostró que ocho de cada diez reclusos habían sufrido a lo largo de su vida un trastorno mental (84.4%) de los internos y que cuatro de cada diez presentaron un trastorno mental en el año en que se llevó a cabo el estudio (41.2%), en concreto Trastorno de Ansiedad el 23.3%; Abuso o Dependencia a drogas el 17.5%; Trastorno Afectivo, generalmente depresivo el 14.9% y Trastorno Psicótico el 4.2%.

El 31 % de la población reclusa tiene prescrito tratamiento con psicofármacos; el 3,2% tenía antecedentes de ingresos en centro psiquiátrico en el año anterior al encarcelamiento.

Es importante destacar que aproximadamente el 67,7% de reclusos con enfermedad mental, no habían tenido una relación y seguimiento con los servicios de salud mental comunitarios<sup>75</sup>, antes de su ingreso en prisión y que aproximadamente 1.000 personas que se encontraban cumpliendo condena en el momento de realizarse el estudio tenían acreditada una discapacidad psíquica, lo que representa un 1,8% del total de entrevistados.

Dentro de la población penitenciaria, la población extranjera cabe considerarla como muy vulnerable, y que debido a su situación legal hacen difícil su vinculación a servicios sanitarios y sociales después del encarcelamiento.

El estudio señaló la difícil extrapolación de los datos obtenidos en muestras de un país a otro dada la heterogeneidad de la población penitenciaria y de las características particulares de los sistemas penales y psiquiátrico legales.

Como señalara en su momento la responsable de Instituciones Penitenciarias, los resultados de ambos estudios (PRECA e Interior) han sido muy similares<sup>76,77</sup>, y son coincidentes con los obtenidos con otros informes.

### **Factores que favorecen internamiento de enfermos con Problemas de salud mental en prisión**

Tras la desaparición de los “manicomios” en la década de los 80, las personas allí tratadas han ido engrosando las estadísticas penitenciarias, convirtiéndose las cárceles en un recurso alternativo para personas con enfermedad mental<sup>78</sup>. Existe una relación entre enfermedad mental y consumo de sustancias tóxicas en personas recluidas.

Elevada prevalencia de suicidio en enfermos mentales privados de libertad por el impacto psicológico negativo que ello conlleva<sup>79</sup>.

La doble realidad, la de enfermo y delincuente, conduce a una doble estigmatización de estos pacientes y a una doble respuesta por parte de la sociedad y del sistema judicial. De un lado son considerados enfermos, por el trastorno mental que con frecuencia les ha llevado a cometer algún tipo de delito, y a

76. Aproximación a la metodología para el estudio de los Trastornos mentales en población penitenciaria. El estudio PreCa. E. Vicens Pons. Grupo PRECA. José Manuel Arroyo; Vicens Pons y otros. Revista Española de Sanidad Penitenciaria. 2009.

77. Estudio sobre la salud mental en el medio penitenciario. Dirección General de Instituciones Penitenciarias 2006.

78. Van Syl Smit, D. y Snacken, S. Principios de Derecho y Política Penitenciaria Europea. Tirant lo Blanch. Valencia, 2013. Págs. 251 a 154.

79. Recomendación nº R (98), 7 del Comité de Ministros del Consejo de Europa.

75. La Atención a la Salud Mental de la Población Reclusa. AEN. Asociación Española de Neurosicología. 2003.

la vez son considerados “peligrosos” y socialmente problemáticos por el delito cometido.

### **Repercusiones de la privación de libertad en un paciente con enfermedad mental**

En primer lugar no debemos olvidar que las personas privadas de libertad siguen formando parte de la sociedad a la que se reincorporarán una vez cumplida la condena.

Las personas con enfermedad mental, presentan alteraciones en sus capacidades funcionales y cognitivas, en su autonomía personal y social y en su esfera afectiva, así como la presencia de una sintomatología negativa que dificulta e incluso impide su adaptación a un entorno fundamentalmente regimetal, en el que predomina el control, la disciplina, los horarios rígidos, la convivencia forzada. Todos estos factores conducen a la monotonía diaria carente de estímulos, que en la mayoría de las ocasiones conducen a estos pacientes al aislamiento emocional y a la frustración.

Como ya se ha expuesto anteriormente, existe una dualidad en relación al tratamiento que ha de darse al enfermo mental que ha cometido un delito. Así, gran parte de la literatura científica reconoce que el medio penitenciario no es el adecuado para tratar a enfermos con trastorno mental, especialmente a los considerados inimputables, prevaleciendo en este caso el tratamiento de la enfermedad sobre la respuesta punitiva.

En la mayoría de las ocasiones las personas con trastornos mentales que cometen delitos pasan inadvertidas durante el procedimiento judicial y son diagnosticadas y tratadas en los establecimientos penitenciarios. Son enfermos que al finalizar su condena regresan a la sociedad como ciudadanos libres, con demasiada frecuencia sin una derivación previa y adecuada con el consiguiente riesgo de reincidencia en el delito por falta de seguimiento y asistencia de los servicios sanitarios comunitarios una vez que alcanzan la libertad definitiva y deben incorporarse a la sociedad.

En la calle, muchos son indigentes y adoptan formas de vida marginales, siendo frecuente la reincidencia.

Por otra parte, la enfermedad mental es una dolencia incapacitante, que impide al paciente que se halla privado de libertad adaptarse a la vida en prisión y que exige un tratamiento psicológico, psiquiátrico y farmacológico en muchos casos incompatibles con la permanencia en un centro cerrado.

Generalmente, se trata de enfermos mentales sin acogida familiar ni medios económicos, muchos de ellos con patología dual y sin relaciones con el exterior.

Estos trastornos persistentes y crónicos precisan de una intervención psicológica, social y sanitaria adecuada que, de no aplicarse, se verá agravada en el ámbito penitenciario, tendiendo hacia un progresivo deterioro y mayor grado de discapacidad y pérdida de autonomía.

Si ingresan en prisión, el deterioro progresivo y la falta de adaptación, conlleva con frecuencia a que muchos de estos pacientes no lleguen a disfrutar de los mismos derechos y beneficios penitenciarios que el resto de población reclusa que han cometido delitos similares.

En este sentido el éxito de la rehabilitación del enfermo mental durante su permanencia en prisión y la adecuada derivación a los recursos sociales comunitarios, son factores positivos que disminuyen el riesgo de reincidencia de los comportamientos antisociales y por otra parte, garantizan la equivalencia y continuidad del tratamiento recibido por el paciente y su seguimiento por los servicios de salud mental de la comunidad correspondiente.

Los servicios sanitarios penitenciarios atienden a un elevado número de pacientes con trastornos mentales. Estos trastornos pueden estar presentes en el momento del ingreso en prisión, pueden aparecer o exacerbarse durante el tiempo de permanencia en prisión.

Esta realidad concuerda con los datos obtenidos en el informe anual de la Secretaría

General de Instituciones Penitenciarias correspondiente al año 2016, muestran la elevada demanda de asistencia psiquiátrica especializada que alcanza el 22,8% del total de consultas realizadas por especialidades por la población total de internos en centros penitenciarios de régimen ordinario, alcanzando el 91,7% de las consultas especializadas en los hospitales psiquiátricos penitenciarios el número de consultas especializadas.

### **Enfermedad Mental y Judicialización**

En relación a las situaciones jurídicas en las que puede encontrarse una persona con trastorno mental que ha cometido un delito son las de Imputado o procesado, situación en la que un procedimiento penal se dirige contra una persona. En este momento se hace necesaria una valoración del estado mental de la persona a fin de evitar que la enajenación mental, si la hubiere, pase inadvertida; Preventivo situación donde hay existencia de indicios racionales de criminalidad y por ello es sometida a una medida cautelar de prisión preventiva; Condenado, se refiere a la participación de la persona en un hecho calificado como delito o falta y que ha quedado demostrada y en consecuencia le es impuesta una pena; Penado, situación de condena a una pena privativa de libertad, cuyo cumplimiento se realiza en un centro penitenciario ordinario y sometido a medida de seguridad: situación en la que habiendo sido probada la participación de la persona en un hecho delictivo, ha sido estimada su inimputabilidad de forma completa o incompleta no siendo culpable de los actos delictivos.

### **Formas Especiales de Ejecución**

El artículo 11 de la L.O.G.P. tipifica a los hospitales psiquiátricos penitenciarios como centros especiales. Hoy existen en España dos hospitales psiquiátricos, en Sevilla y Alicante, destinados al cumplimiento de las medidas de seguridad acordadas en procesos penales.

Los hospitales psiquiátricos dependientes del sistema penitenciario se encuentran sobrecargados porque soportan una excesiva derivación de enfermos que han entrado en el sistema judicial pero que no encajan en el perfil clínico de un enfermo mental que precisa asistencia hospitalaria. Las causas de esta derivación inadecuada son múltiples. La descoordinación entre la administración judicial, penal y socioasistencial, la estigmatización de estos enfermos, que causa rechazo en los recursos comunitarios de los que podrían beneficiarse, la presión social ante la enfermedad mental para que prime la seguridad frente a la rehabilitación, la ausencia de políticas de prevención y control de la enfermedad mental en pacientes crónicos con una red de apoyo social deficitaria. Estas carencias influyen en el empeoramiento de estos enfermos y manifiesten comportamientos antisociales, en ocasiones reiterados y finalmente graves.

En los casos de internos con patología psiquiátrica sobrevenida, el ingreso en estos Establecimientos se realiza si la autoridad judicial así lo decide, para que el interno sea observado y se emita informe. Una vez emitido dicho informe, si la autoridad judicial no decidiese la libertad del interno, el Centro Directivo podrá disponer su traslado al Centro que le corresponda.

Tienen como objetivo favorecer el proceso de reincorporación social con salidas terapéuticas y programadas al exterior, permisos de salida, comunicaciones especiales, potenciación del régimen de Medio Abierto que se desarrollan en los Centros de Inserción Social, potenciando la colaboración de entidades públicas y privadas dedicadas a la asistencia de los reclusos, plasmándose así en el artículo 62 de la norma reglamentaria.

Por otra parte el doble estigma de las personas con trastorno mental sometidas a un proceso con la justicia, les discrimina a la hora de poder acceder a los tratamientos rehabilitadores, ya que primero se les considera criminales y luego enfermos.

Concibiéndose como instrumentos para el

tratamiento de colectivos específicos de penados que permiten utilizar los recursos extra-penitenciarios existentes en la sociedad a la que se encomienda su gestión por vía de las entidades colaboradoras, se prevén como formas especiales de ejecución los Centros de Inserción Social (artículos 163 y 164), las Unidades Dependientes (artículo 165) y las Unidades extra-penitenciarias (artículo 182). El fundamento en estos supuestos es terapéutico y tratamental potenciando la entrada en prisión de la sociedad y el contacto familiar para fortalecer los vínculos entre los internos, su entorno social y la comunidad, en línea con las conclusiones de las Naciones Unidas en su reunión de Tokio de diciembre de 1990 sobre prevención del delito y tratamiento del delincuente, recomendando la adopción de medidas mínimas sobre penas no privativas de libertad.

Relevante por su contenido es la importancia dada a la participación de la sociedad en la reintegración del delincuente, subsanando y fortaleciendo la relación deteriorada delincuente-sociedad y alentando la búsqueda de soluciones no privativas de libertad.

Las medidas de seguridad aplicadas por los tribunales pueden ser: privativas y no privativas de libertad.

Medidas de seguridad privativas de libertad que son aquellas que se cumplen en establecimientos específicos adecuados a la patología del penado y que se recogen en la legislación penitenciaria. Estas medidas pueden cumplirse en un centro psiquiátrico; en un centro de deshabituación y en un centro educativo especial.

Las medidas de seguridad no privativas de libertad son aquellas en las que la persona cumple la pena impuesta en la comunidad, sometidos a custodia familiar; a tratamiento externo en centros médicos o establecimientos de carácter sociosanitario; y/o sometimiento a programas de tipo formativo, cultural, educativo, profesional, de educación sexual y otros similares.

## **Enfermedad Mental y prisión. Programas de intervención**

La respuesta a esta situación que la administración penitenciaria en España puso en marcha para el territorio nacional, salvo Cataluña, se concentró en el Programa Marco de Atención Integral a Enfermos Mentales<sup>80</sup> en 2009 y la nueva versión el PAIEM renovado implantado a partir de 2013<sup>81</sup> se desarrolla en los centros penitenciarios de régimen ordinario.

Para cumplir los objetivos, el equipo Multidisciplinar de Salud Mental realiza sus intervenciones en base a un Programa de Intervención Individualizado (PIR) elaborado para cada paciente y sirve de conexión con otros programas específicos de tratamiento, como el de las adicciones, que proporciona el Grupo de Atención a los Drogodependientes (GAD) o el programa de Discapacitados Intelectuales.

La experiencia de un programa piloto para la derivación efectiva a recursos socio-sanitarios de la comunidad, de internos con enfermedad mental en prisión que se había puesto en marcha en junio de 2010, con el equipo de profesionales del Centro de Inserción Social Victoria Kent de Madrid y la Fundación Manantial, obtuvo unas tasas de derivación adecuadas de personas con enfermedad mental del 70%.

Estos resultados y con el objetivo de mejorar la eficacia de las derivaciones se implantó en 2014 el Programa de Mediación Social en los Centros de Inserción Social para enfermos mentales en una primera serie reducida de CIS, entre los que se encuentra el CIS Guillermo Miranda y en 2016 se extendiera a un total de 19 Centros de Inserción Social.

El equipo multidisciplinar del programa denominado Unidades Puente, son las encargadas de elaborar un Programa Individualiza-

80. [www.institucionpenitenciaria.es/web/portal/Reduccion/ProgramasEspecificos/enfermosMentales.html](http://www.institucionpenitenciaria.es/web/portal/Reduccion/ProgramasEspecificos/enfermosMentales.html)

81. Plan para la Atención Integral a enfermos mentales en los Centros penitenciarios (PAIEM).

do de Rehabilitación (PIR) contando con la colaboración imprescindible del Tercer Sector.

En el último trimestre de 2015 se realizó una primera evaluación del proceso de implantación del programa con unos resultados que mejoraban la tasa de derivaciones adecuadas de enfermos mentales graves que había pasado desde el 30% inicial al 80% a través de la Unidad Puente.

En relación a los penados incluidos en programas de la Secretaría General, según datos del informe general correspondiente a 2016, a 31 de diciembre el PAIEM se desarrollaba en 66 centros penitenciarios, atendiendo a 1.926 internos en actividades de rehabilitación y reinserción, lo que se corresponde con el 4,5% de la población de régimen cerrado y ordinario. Los datos referidos los pacientes incluidos en el programa PUENTE en la misma fecha, desarrollado en los Centros de Inserción Social, suponen el 3,6% de la población reclusa en Medio Abierto, correspondiendo a un total de 109 penados<sup>82</sup>.

Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de prestar una atención continuada especializada psiquiátrica y psicosocial a las personas con enfermedad mental privadas de libertad.

Para evitar las causas que provocan la carga de enfermedad mental resulta imprescindible una mayor coordinación interinstitucional<sup>83</sup>. Para ello se está llevando a cabo la elaboración de un Documento de consenso que una vez finalizado, contiene los datos y experiencias aportadas durante los últimos dos años de trabajo. Las actuaciones y protocolos contenidos en este documento fomentarán la resocialización y ofrecerán alternativas para las personas con enfermedad mental sometidas a un proceso judicial elaborado con la

participación de los profesionales que forman parte de la Comisión.

En 2007 el Ministerio de Sanidad y Consumo, inspirándose en la Declaración Europea de Salud Mental<sup>84</sup> la Declaración Helsinki, ha editado la “Estrategia de Salud Mental” para todo el Sistema Nacional de Salud<sup>85</sup> donde también ha participado Instituciones Penitenciarias. Esta intervención plantea entre los objetivos “promover la cooperación y la corresponsabilidad de todos los departamentos y agencias involucrados en la mejora de la salud mental”, a través de una coordinación asistencial entre instituciones penitenciarias y servicios de salud mental para garantizar la atención integral de estos ciudadanos.

Siguiendo las líneas de la estrategia nacional, el Consejo Asesor de Salud Mental de la Región de Murcia, órgano de carácter consultivo que tiene como finalidad proponer y adoptar medidas que repercutan de forma positiva en la atención a la salud mental en la Región, se constituyó la Comisión de Salud Mental de Instituciones Penitenciarias el 11 de noviembre de 2015 con el objetivo de conocer la situación en materia de salud mental de la población reclusa de los tres Centros Penitenciarios de la región.

La justificación de esta Comisión Interinstitucional se basa en el aumento de ingresos en prisión de personas con trastorno mental, situación que es considerada por profesionales y asociaciones de defensa de los derechos humanos como el principal problema sanitario en los centros penitenciarios. Por otra parte, se trata de evitar que las personas con Trastorno Mental Grave ingresen en prisión, promocionando medidas alternativas, y colaborar en la atención integral de los que ya se encuentran en prisión, mediante el desarrollo

82. Informe general 2016. NIPO (ed. web): 126-15-039-X. Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado. <http://publicacionesoficiales.boe.es>

83. Conferencia Ministerial de la OMS para la salud mental. Declaración Europea de Salud Mental. Helsinki. 2005.

84. Aprobado por los Consejeros de Sanidad en Reunión del Consejo Interterritorial del MSSSI (23 julio 2013). Oportunidades de mejora para el enfermo mental judicializado.

85. Estrategias de salud mental. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2007. [http://aepcp.net/arc/Estrategia\\_Consenso\\_ACCESIBLE.pdf](http://aepcp.net/arc/Estrategia_Consenso_ACCESIBLE.pdf)



de actividades de apoyo, rehabilitación psicosocial y de reinserción en la comunidad.

Partiendo de las diferentes situaciones jurídicas penales y penitenciarias en que se puede encontrar la persona con enfermedad mental, se identificarán las necesidades de cada situación jurídica y se plantearán respuestas a las mismas a través de los programas de intervención.

La Comisión así constituida, está integrada por miembros pertenecientes a todas las administraciones implicadas, agentes sociales y entidades del tercer sector. El presidente de la Comisión es el Subdirector General de Coordinación de Sanidad Penitenciaria y actúa como Secretario de la Comisión un representante del Servicio Murciano de Salud del área de Salud Mental.

Forman parte de la misma, profesionales de la Administración de Justicia (magistrados, juez de vigilancia, fiscales, médicos forenses.); profesionales del área Socio-Sanitaria que cuenta con responsables de los servicios asistenciales del área de la salud mental y del área de los servicios sociales dedicados al cuidado de las personas con enfermedad mental, representantes de usuarios y familiares de las asociaciones de familiares de personas con enfermedad mental, perteneciente a la Confederación Española de Familias y personas con enfermedad mental (FEAFES) y como representantes de la Institución Penitenciaria, la Directora del Centro de Inserción Social, y Subdirectoras de Tratamiento de los centros penitenciarios Murcia I y Murcia II.

Debido a la complejidad del problema y su abordaje, así como el elevado número de integrantes de la Comisión destinada a conocer la realidad existente de enfermos mentales recluidos en los tres centros penitenciarios de la región y elaborar como resultado un Documento de Consenso, se consideró oportuno establecer cuatro subcomisiones de trabajo considerando las cuatro fases por las que atraviesan los pacientes mentales y el riesgo de judicialización.

De esta forma las subcomisiones estableci-

das para el correspondiente estudio y abordaje de los problemas y soluciones a los pacientes con enfermedad mental son, el subgrupo pre-sentencia, subgrupo sentencia, subgrupo penas y subgrupo reinserción. Curiosamente se puede establecer un cierto paralelismo entre las cuatro fases estudiadas por las subcomisiones con los conceptos sanitarios de prevención en sus distintas fases.

Durante el mes de noviembre de 2017 se finalizó la elaboración del Documento de Consenso que se encuentra pendiente de aprobación por el Consejo Asesor de Salud Mental.

### **Las conclusiones a las que se ha llegado tras algo más de dos años de trabajo se exponen a continuación**

Como siempre en medicina prevenir es la mejor opción, para ello, la actuación más eficiente para evitar la judicialización de una persona con enfermedad mental grave es la detección temprana ya sea en la comunidad, durante la detención, el proceso judicial o al ingreso en prisión<sup>86</sup> y la correcta derivación del enfermo mental al recurso asistencial adecuado.

La elevada prevalencia de enfermedad mental y drogodependencia hace necesaria la coparticipación institucional y la interconexión con los medios comunitarios adecuados aplicando un método multidisciplinar.

Por otra parte resulta indispensable la colaboración de las Comunidades Autónomas para la prestación de la asistencia especializada y hospitalaria que garantice una igualdad en la prestación sanitaria a los pacientes con enfermedad mental judicializados.

Este modelo de comisión interinstitucional

86. Comité de Ministros Consejo de Europa, 2006; Hernández, 2006; Lavoie, 2005; Mouquet, 2005; Arroyo, 2005; VVAA, 2005; Síndic, 2005; Hills, 2004; Massaro, 2004; Consejo de Europa, 2004; Ministère de la Santé, 2003; Council of State Governm., 2003; Generalitat de Catalunya, UHPP 2003; Consensus Project, 2002; Bobes, 2001; Sánchez Bursón, 2001; Defensor del Pueblo Andaluz, 2000; Hernández, 1999.

facilita la necesaria coordinación entre administraciones y en especial, entre servicios sociales y de salud mental y de estos con los tribunales de justicia, permite compartir la información que cada administración necesita para actuar en cada caso. Facilita la creación de protocolos de actuación conjunta.

El seguimiento de estos enfermos vulnerables implica una intervención mediante un modelo de gestión de caso, en el que es clave la figura de “terapeuta mediador”, entre el enfermo, los dispositivos de las distintas administraciones implicadas en la rehabilitación del enfermo y las propias administraciones entre sí.

La gestión individualizada del caso implica que todas las instituciones mantengan en todo momento un nivel adecuado de información sobre la evolución de su proceso rehabilitador y puedan actuar en consecuencia según sus diferentes responsabilidades con la necesaria diligencia y flexibilidad.

Es preciso actualizar determinados recursos asistenciales para que puedan acoger a un perfil de enfermo mental, cuya principal característica es la presencia de múltiples necesidades, tanto clínicas como sociales cambiantes en el tiempo y que requieren una actuación concurrente y multidisciplinar. Este es el perfil del enfermo mental más vulnerable a la judicialización.

Es necesario disponer de un programa de formación y sensibilización de determinados profesionales (fuerzas y cuerpos de seguridad, juristas, personal socio sanitario).

Como ya mostró Reed en 2009, es consistente la relación inversa que existe entre la disminución del número de camas psiquiátricas hospitalarias y el aumento del número de presos con trastornos mentales. Esto debe hacer pensar que estos enfermos de haber sido diagnosticados y tratados adecuadamente en el medio comunitario, se habría evitado en muchas ocasiones la comisión del delito.



*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. Tomás Vicente Vera**  
Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia.

**Discurso de recepción**

**‘La Medicina y el Arte’**

**Dr. D. Marcelino Méndez Martínez**  
Cirujano General y de Aparato Digestivo.  
Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General del Hospital Reina Sofía de Murcia

20 de febrero de 2018



# Discurso de presentación del Dr. Marcelino Méndez Martínez

✿ Tomás Vicente Vera ✿

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



D. Tomás Vicente Vera en su discurso de presentación de D. Marcelino Méndez Martínez como Académico Correspondiente.

*Excelentísimo Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades, Ilustrísimos académicos, Queridos colegas, Señoras y señores.*

Hoy la academia abre sus puertas para hacer a un nuevo académico correspondiente, savia nueva que nos regocija y colma de legítimo orgullo, pues la talla del Dr. Méndez así lo merece.

Marcelino Méndez Martínez nace en la villa de Espinardo (Murcia) en 1955, su padre maestro albañil, reconvertido en pequeño industrial, y su madre ama de casa; es el mayor de cuatro hermanos. Realiza sus estudios

de bachillerato en el Colegio San José de Espinardo y en el instituto Alfonso X el Sabio de Murcia. Aún recuerda con afecto y admiración a muchos profesores de aquella época reconociendo su valía humana y profesional.

Hasta dónde alcanza su memoria, según propia confesión, siempre quiso ser médico. Pero la decisión firme y definitiva la tomó sobre los 15 años cuando de forma casual, se encontró en la calle un ejemplar de la Revista Clínica Española. Quedo fascinado por el contenido. Todavía recuerda un caso clínico de esta revista: “Neumomediastino espontáneo benigno primario idiopático o síndrome de Hamman”. Y lo recuerda porque años después él mismo pudo autodiagnosticarse este síndrome.

Obtiene la Licenciatura en Medicina y Cirugía en la Universidad de Murcia (VI Promoción: 1974-1980). Destaca de este periodo sus prácticas (no oficiales, 1975-1977) en el antiguo Hospital General San Juan de Dios cuando todavía tenía salas comunes de beneficencia; fueron sus tutores D. Antonio Albarracín Flores (cirujano) y D. Domingo Aguilera (digestólogo). En este hospital pudo conocer a los grandes nombres de la medicina murciana de aquella época: Guillamón Alcántara, Clavel Nolla, Sánchez-Parra, Meseguer Casalins, Alemán Hernández-Ros, Sánchez Conejero, Sánchez Pedreño...

Durante la licenciatura realiza el Servicio Militar como Alférez de Complemento en el Arma de Infantería. Asegura que quien haya estado de guardia en el puesto del río de la Academia de Infantería, en el duro invierno toledano, ya no puede tener miedo a nada.

Obtiene el doctorado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia en 1993, con la calificación de sobresaliente cum laude, con la tesis: "*Lavado preoperatorio del conducto deferente durante la vasectomía. Eficacia del método y ensayo de agua estéril, cloruro de benzalconio, clorhexidina y suero fisiológico*", dirigida por los doctores Lorenzo Abad Martínez (†), Juan José Parrilla Paricio y Pedro González Martínez.

Al terminar la carrera de Medicina comienza a realizar guardias en el hospital del Dr. Bernal (Caravaca de la Cruz), un pequeño centro asistencial y también maternidad. Recuerda que en la noche de la primera guardia de su vida, con la bisoñez del recién egresado, tuvo que atender un parto que no esperó a la comadrona y también esa misma noche, una paciente de avanzada edad fallecía de edema agudo de pulmón a pesar de los cuidados. Por casualidad, las dos caras de nuestra profesión (la vida y la muerte, el éxito y el fracaso, la alegría y la pena), se le presentaron en el primer día de trabajo. En ese momento comprendió lo difícil de esta profesión y que había que prepararse para hacer las cosas lo mejor posible.

Aprueba la oposición MIR en la convocatoria de 1980, incorporándose como residente al Servicio de Cirugía de Aparato Digestivo de la Ciudad Sanitaria Virgen de la Arrixaca dirigido por el Dr. D. Manuel del Pozo Rodríguez, a quien siempre ha considerado su maestro: un cirujano excepcional y un hombre afable, paternal con los residentes y de una integridad personal ejemplarizante. En esta ocasión también la casualidad le lleva a incorporarse a uno de los mejores servicios de cirugía de España, con profesionales extraordinariamente capacitados, y que realizaban técnicas tan avanzadas para aquellos tiempos como el implante de esfínter anal artificial, la vagotomía supra selectiva o la pancreatoclectomía regional de Fortner.

Finalizado su periodo de residencia como MIR, y con el título de Cirujano General, en 1986, se incorpora al Hospital Los Arcos, recién abierto por la Comunidad Autónoma y donde todo, ¡absolutamente todo!, estaba por hacer. Abrir y consolidar el Servicio de Cirugía del Hospital Los Arcos, junto a otros jóvenes cirujanos y amigos (Pedro González, María Dolores Egea, Bienvenido Esteban, Faustino Carrión y Enrique Terrer), le costó una úlcera duodenal y varios neumotórax pero considera esta experiencia como única e impagable.

En 1988 gana por oposición una plaza de Médico Especialista de la Comunidad Autónoma de Murcia y permanece en el Hospital Los Arcos hasta finales de 1996, año en que se traslada al Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario San Juan de Dios dirigido por el Dr. D. Hermenegildo Soriano Girona (†), un Hombre Sabio en el sentido que se le daba a esta palabra en la antigüedad: un caballero! Dicho Servicio dirigido desde entonces y hasta la actualidad por el Dr. Antonio Albarracín Marín Blázquez, persona que supo recoger el testigo con renovada energía, consiguiendo un servicio de excelencia con altos logros académicos e incorporando las últimas técnicas quirúrgicas.

Desde 1996 permanece en el Hospital General Universitario San Juan de Dios (hoy,

Hospital Reina Sofía), desempeñando la Jefatura de Sección del Servicio de Cirugía desde el año 2005. La demolición del viejo hospital (1999-2005) fue para él una experiencia personal terrible aunque su mayor preocupación en esa etapa la tuvo, como Tutor de Residentes, pues había que garantizar la correcta formación científica y humana de aquellos médicos residentes, que decidieron permanecer en el servicio en tan difíciles circunstancias. Una vez abierto el nuevo hospital su empeño fue recuperar la acreditación docente para el Servicio, cosa que ocurrió se consigné 2007, incorporándose el primer residente de la nueva época en 2008.

Recuerda con cariño a todos sus compañeros de esos años pero muy especialmente al Dr. D. José Manuel Pérez Montesinos (†) al que le unió una entrañable amistad y al Dr. D. Ricardo Celedonio López Sáez (†), primer residente del Servicio, que murió de forma prematura.

El Dr. Marcelino Méndez Martínez ha trabajado en todas las áreas de capacitación de la cirugía general pero ha tenido especial dedicación a la Cirugía Biliopancreática. El páncreas ha sido su "bestia negra", órgano al que considera (quirúrgicamente hablando), emboscado, traicionero y desagradecido. Es una persona querida y respetada por todos sus compañeros de todas las especialidades y escalafones, incluida la administración.

Y hay que destacar que en estos tiempos en los que la práctica médica se ha judicializado el Dr. Méndez nunca ha sido demandado por ningún paciente y no recuerda más allá de una decena de quejas o reclamaciones en estos 37 años de trabajo. Aunque sí ha tenido algunos encontronazos con algunos gestores y de nuestra Administración Sanitaria, siempre por haber prevalecido los derechos de los pacientes.

La docencia ha sido su complacencia. Considera que la preparación de las nuevas generaciones de especialistas no es solo un deber impuesto sino un deber moral de primer orden. Durante años fue Tutor de Residentes.

La formación de residentes ha consumido esfuerzos y tiempo, fuera de jornada laboral que siempre dio por bien empleados. Entiende que la docencia MIR consiste en formar Médicos (con mayúscula) y no sólo buenos técnicos, por ello cree que no basta formar en conocimientos y habilidades sino que también es necesario educar en valores y aptitudes. En este sentido ha tratado de sacar lo mejor de cada residente pero entendiendo, como dice Plutarco que "el cerebro no es un vaso por llenar, sino una lámpara por encender". Cree que la curiosidad, el amor al conocimiento y el placer de descubrir son los mejores estímulos para los jóvenes discípulos.

Profesor Asociado Clínico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia desde enero de 2013. Los estudiantes de Medicina le renuevan a diario la esperanza en la profesión porque las nuevas generaciones están formando excelentes personas.

Es autor o coautor de numerosas comunicaciones y publicaciones en revistas médicas.

Opina como el gran matemático Alfred Whitehead que "*al buen investigador no se le distingue por la cantidad de buenos trabajos sino por el número de los malos*". Por ello no se considera un buen investigador.

Piensa que la investigación biomédica por parte del médico práctico solo es aceptable si se aplica para descubrir o solucionar un problema clínico. Nunca ha confundido investigar con hacer curriculum. Y ha rechazado radicalmente la picaresca en las autorías "*Ficticios o regalados*", utilizada con el solo fin de aumentar los méritos de un baremo o *curriculum*.

Ha pertenecido a multitud de comisiones hospitalarias y otros órganos colegiados. Ha sido censor de cuentas del Colegio de Médicos de Murcia durante varios ejercicios y secretario de la Sociedad Murciana de Aparato Digestivo (1998-2003). Y es miembro de la Sociedad de Cirugía de la Región de Murciana y de la Asociación Española de Cirujanos.

Son sus aficiones la lectura (historia y ensayo), las antigüedades, la pintura y la opera.

Le gusta viajar y su pasión secreta es visitar la tumba de los grandes genios de la Humanidad (Monteverdi, Galileo, Miguel Ángel, Newton, Bach...), y tocarlas (si es posible).

Su conferencia de ingreso “*La Medicina y el Arte*” hablan de su faceta humanística, y establecen un alma culta en el decir y en el hacer, con un conjunto de realismos científicos y de idealismos fantásticos, apasionado por todo lo noble, bello y autentico o como decían los escolásticos por lo “*bonum, verum et pulcrum*”.

Como cardiólogo solo estableceré una pincelada artística referida al singular musculo cardíaco, quizás una de las primeras representaciones pictóricas del corazón sea la existente en la cueva Asturiana del Pindal. Esta pintura rupestre, con una antigüedad entorno a los 15.000 años antes de Cristo, representa un mamut con una mancha roja en el lugar del corazón.

Ya próximo a su jubilación, recuerda con frecuencia un cuadro del pintor Nicolaes Picheno (1588-1650/6) en el que retrata al médico holandés Nicholas Tulp. El médico señala con la mano derecha una vela encendida a medio consumir; con la mano izquierda se apoya sobre una balaustrada con una cartela donde se puede leer la sentencia latina que el médico simboliza con su gesto: “*ALIIS INSERVIENDO CONSUMOR*” (me consumo para servir a otros).

Un fuerte abrazo y mi más cordial enhorabuena a nuestro nuevo Académico.

He dicho

# La Medicina y el Arte

✿ **Marcelino Méndez Martínez** ✿

Cirujano General y de Aparato Digestivo.

Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General del Hospital Reina Sofía de Murcia

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.  
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos.  
Sras. y Sres.*

Sean mis primeras palabras en esta ilustre Casa de profunda gratitud a los Sres. Académicos que en un ejercicio de magnanimidad tuvieron la gentileza de presentar mi candidatura de “Académico Correspondiente”. Quede pues constancia de mi más sincero agradecimiento a la Ilma. Sra. D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro y a los Ilmos. Sres. D. Tomás Vicente Vera y D. Francisco Toledo Romero. Igualmente agradezco al Pleno de la

Corporación de 22 de junio de 2017 la aceptación de mi humilde candidatura.

Siempre, que yo recuerde, quise ser médico. Terminada mi licenciatura en 1980, comencé mi formación como cirujano en el hospital Virgen de la Arrixaca. Posteriormente he trabajado en los hospitales Los Arcos-Mar Menor, Morales Meseguer y por último en el hospital Reina Sofía.

En este largo camino recorrido son muchos los momentos y personas que han quedado grabados en el corazón. Recuerdos del pasado que siempre son presente. Y no les quepa duda que el inmerecido honor que esta Real Academia me hace hoy es uno de esos



Presentación de D. Marcelino Méndez como Académico Correspondiente. De izquierda a derecha: D. Ginés Madrid García, D. Manuel Clavel Sainz-Nolla, D. Marcelino Méndez Martínez, D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Carmen Sánchez Álvarez, D. Tomás Vicente Vera y D<sup>a</sup> María-Trinidad Herrero Ezquerro.

hitos que mostraré con orgullo entre las más brillantes de mi vida académica y profesional. Solo oscurece este momento que mis padres no puedan estar aquí esta noche.

Permítanme un recuerdo emocionado para mis maestros que con hartó trabajo y con inagotable paciencia trataron de hacer de mí un médico y un cirujano de provecho. Dios sabe que agradezco infinito las valiosísimas enseñanzas recibidas. No puedo citarlos a todos pero no puedo dejar de nombrar a:

D. Manuel del Pozo Rodríguez, Jefe de Servicio de Cirugía del Aparato Digestivo en la Ciudad Sanitaria Virgen de la Arrixaca, de quien fui Médico Residente. Hombre afable, paternal con los residentes, y de una integridad personal ejemplarizante.

D. Pascual Parrilla Paricio. Mi profesor de cirugía en la Facultad de Medicina de Murcia y posteriormente mi Jefe de Departamento en la Ciudad Sanitaria Virgen de la Arrixaca. Extraordinario docente, de mente brillante y verbo cautivador. Un hombre admirable.

D. Hermenegildo Soriano Girona (†), mi Jefe de Servicio en el Hospital General San Juan de Dios (hoy Reina Sofía), y también mi amigo. Un Sabio en el sentido que se le daba a esta palabra en la antigüedad: la de hombre prudente, justo, honesto, bondadoso y humilde. Y un caballero.

Con maestros de esta talla comprenderán ustedes que lo poco que yo haya logrado no es mérito mío sino que, como decía Bernardo de Chartres (siglo XII): “es porque he ido aupado sobre los hombros de gigantes”.

Por último, agradecer a todos ustedes su presencia aquí esta noche.

## Preámbulo

Para esta disertación he elegido el tema “*La Medicina y el Arte*”. Y lo he hecho porque creo que es momento de retorno del médico a las Humanidades.

En las últimas década se ha insistido en una crisis de la ciencia empírica. La Medicina no ha escapado a esta visión claramente expuesta por pensadores como Ivan Ilich<sup>(1)</sup> o Michel Foucault<sup>(2)</sup>, entre otros.

La crisis de la Medicina se viene gestando, probablemente, desde el mismo nacimiento de la Medicina Moderna en el siglo XVIII, pero es con el Positivismo del siglo XIX y sobre todo con el informe de Abraham Flexner de 1910<sup>(3,4)</sup>, que fija como paradigma médico, formativo y profesional, el *Modelo Bio-Médico Alopático* de tradición racional-científica cuando se establecen las bases de la medicina actual. Modelo flexneriano ya criticado en su momento por Sir William Osler y por William Cushing por olvidarse del Humanismo Médico y del “*ethos*” de la profesión.

Como resultado de este proceso histórico, en la medicina practicada en la actualidad, podemos distinguir tres características:

- 1<sup>a</sup>. Separación de científicidad y de bondad de sus efectos. Hasta tiempos muy recientes los efectos negativos de la Medicina eran resgistrados como fruto de la ignorancia, de la Medicina misma o del médico. Pero desde comienzos del siglo XX los efectos negativos de la Medicina son resultado más de su saber que de su ignorancia. El saber médico se ha vuelto peligroso y los medicamentos son ya la tercera causa de muerte en Estados Unidos<sup>(5)</sup>.
- 2<sup>a</sup>. Medicalización indefinida. La Medicina ha superado ampliamente su campo de acción tradicional. La enfermedad y la demanda del enfermo dejaron de ser los límites de la intervención médica. Ámbitos como la sexualidad, el comportamiento social, el medio ambiente,



el envejecimiento, la belleza... han sido medicalizados. Ha surgido una nueva sociedad donde rige la norma y lo que no es normal es patológico.

- 3ª. Constitución de la salud y la enfermedad en fenómenos económicos. Ya la era anteriormente pero actualmente la Medicina puede crear directamente riqueza y a que la salud se ha introducido en el mercado y se ha impuesto como producto de consumo: unos desean adquirirla (enfermos reales o imaginarios) y otros se lucran con ello (médicos, laboratorios, farmacéuticos, industrias químicas, representantes...).

La ciudadanía suele confundir salud con bienestar total y calidad de vida con plenitud vital lo que conduce a exigencias ilimitadas sobre el sistema sanitario (como un hábito consumista más). Por otro lado, el control subrepticio del sistema sanitario por élites políticas, industriales y profesionales lleva a crear necesidades tecnológicas y farmacológicas perfectamente prescindibles. Haciendo cierto el adagio médico de que “no existe nadie sano sino insuficientemente auscultado” (en término moderno: “disease mongering”)<sup>(6)</sup>.

Pero sin duda, la cara más sombría de esta “crisis de la Medicina” es la deshumanización de la práctica médica actual, es decir, la pérdida de sensibilidad ante lo humano, la cosificación del ser humano. Y cabe preguntarse en que momento se perdió de vista la “dimensión humana” del enfermo detrás de la “dimensión científico-técnica” y “socio-cultural” de la enfermedad<sup>(7)</sup>.

**Diap. 1: Ciencia y Caridad**  
**P.R. Picasso (1881-1973).**  
***Ciencia y Caridad (1987).***  
**Museu Picasso. Barcelona.**

Obra que Picasso pintó a los 16 años y que obtuvo una mención en la Exposición Nacional de Bellas Artes de 1897.  
 Obra plenamente academicista dentro

del realismo social de la época. El médico, dibujado sentado observando su reloj de bolsillo mientras toma el pulso a la mujer, encarna la *Ciencia* y la monja, cuya presencia en los hospitales solía ser habitual, a la *Caridad*. La unión simbólica de las mismas –que origina el título– resulta enternecedora hasta nuestros días, y motiva a reflexionar sobre la necesidad de unir tanto la ayuda científica a los enfermos como la espiritual y afectiva.

El ejercicio de la medicina tal como la pintó Pablo Picasso en una obra de juventud ya no existe. Esa medicina sencilla, simple, directa, cercana y con escasos actores es la pintura de una época y de una práctica médica que no volverán.

Ya en 1951 René Leriche escribía:

**Diap. 2: Espera en Urgencia**  
**ABSsevilla.es 19-7-2017.**

“En nuestros hospitales, todo ofende al humanismo: la promiscuidad de los cuerpos, la violación de las intimidades secretas, el impudor de la vecindades, el contacto permanente con el sufrimiento, la indiferencia ante la muerte”<sup>(8)</sup>.

Estoy seguro que ante la visión de esta imagen, indecente y vergonzosa, quienes profesamos el arte hipocrático seremos capaces de mostrar nuestra disconformidad intelectual y ejercer una crítica superadora para bien de nuestros pacientes.

Es opinión común que el médico del pasado era más humano, más consciente de las necesidades afectivas y espirituales del paciente, aunque a menudo no podía hacer otra cosa que confortar al enfermo con su presencia.

Ernst Von Leyden (1832-1910) decía a sus alumnos: “El primer acto terapéutico es darle la mano al enfermo”. Leyden, como todo buen

médico, sabía que la “terapéutica” es algo más que el simple “tratamiento”.

Yo no tengo duda de que algo fundamental falla en la medicina de hoy, donde no hemos sabido armonizar las tres dimensiones que concurren en el “acto médico”:

- La dimensión antropológica de la relación médico-enfermo.
- La dimensión científico-técnica, en sus aspectos formativo y profesional, y
- La dimensión socio-cultural que regula la praxis en cada momento histórico.

Las razones de la deshumanización de la medicina son múltiples y complejas, y este no es momento para su análisis, pero en mi opinión y por lo que al médico atañe, éstas son:

- El abandono de los “valores”, impuesto por el Positivismo.
- Y el cambio de “*ethos* médico”, fruto de la funcionarización y de la pérdida del sentido gremial<sup>(9, 10)</sup>.

Y naturalmente, aquello que no se tiene no se puede enseñar con lo cual la formación de nuevas generaciones de médicos se ha convertido en lo que José Luis Martín Descalzo describió como “una fábrica de monstruos educadísimos”.

Creo que en los modernos sistemas sanitarios, se ha olvidado el antropocentrismo y el Humanismo Médico a favor de unas malentendidas “preeminencia de la ciencia”, “eficiencia del sistema” y “satisfacción del cliente”.

Creo que es tiempo de retorno a las Humanidades Médicas, campo interdisciplinar en el que concurren *Humanidades Clásicas*, *Ciencias Sociales Contemporáneas* y *Arte*. Pero no como un apéndice erudito o un adorno del médico ilustrado, o como una distracción en su tiempo libre, sino como componente esencial de la profesión con efectos reales sobre la manera de practicar la asistencia<sup>(11)</sup>.

Creo que el retorno a las Humanidades ayudaría a conformar un “mejor médico” a

través de la maduración de capacidades intelectuales y de reflexión racional así como de las emociones e intuiciones.

Creo, en conclusión, que las Humanidades deben ser un instrumento estratégico en la formación de los médicos del siglo XXI.

## La Medicina y el Arte

En una feliz concatenación de palabras, Aldo Pellegrini (1903-1973), poeta, ensayista, crítico de arte argentino y médico con muchos años de ejercicio, dice: “*La medicina es la más humana de las artes, la más artística de las ciencias y la más científica de la humanidad*”<sup>(12)</sup>.

Medicina, Humanismo, Arte, Ciencia y Humanidades entrelazadas.

### Diap. 3:

**Anónimo. Esculapio. Museos Vaticanos. Roma.**

**Ventura Rodríguez. Fuente de Apolo o de las Cuatro**

**Estaciones (1777).**

**Paseo del Prado. Madrid.**

En la Grecia clásica tuvieron una primera intuición sobre la estrecha relación Arte-Medicina. Los griegos tenían a Apolo por inventor de la Medicina, y al mismo tiempo como dios de las artes (y en general, de la belleza). Y por tanto Apolo era divinidad tutelar de los artistas y de los médicos, estos últimos llamados hijos de Apolo. Posteriormente Apolo delegó sus responsabilidades médico-teúrgicas en su hijo Asclepios (Esculapio, para los romanos), que desde entonces se encargó de estas tareas.

Durante toda la Edad Antigua y la Edad Media existió un amplio solapamiento de las distintas ramas del saber, pues se pretendía abarcar la totalidad del conocimiento humano. Toda persona culta poseía conocimientos

de Medicina aunque ésta no tuviera la consideración de arte liberal e incluso en pleno siglo XV español, Enrique de Villena, incluyera la Medicina y la Cirugía entre las ciencias mecánicas, justo antes del Teatro y después de la Agricultura<sup>(13)</sup>.

Son numerosos los ejemplos históricos de personas polímatas con conocimientos de Medicina: Imhotep (hacia 2700 a.C.), Aristóteles (siglo IV a.C.), Aulo Cornelio Celso (siglo I d.C.), San Isidoro de Sevilla (siglo VII d.C.), Hildegarda von Bingen (siglo XII).

**Diap. 4:**

**Bartolomeo Passarotti (1529-1592).**  
**Miguel Ángel dando una lección de anatomía a los médicos de su tiempo (h. 1569).**  
**Galleria Borghese. Roma.**

En esta miscelanea de saberes encontramos a Miguel Ángel impartiendo una clase de Anatomía a los médicos de Florencia, pues por testimonio de su contemporáneo Giorgio Vasari sabemos que Miguel Ángel, a menudo, practicaba disecciones de cadáveres para descubrir los secretos de la anatomía humana.

**Diap. 5:**

**Grabado: Retrato de Vesalio en "De humanis corporis fabrica". Basilea, 1543.**  
**Andrés Vesalio, carta de 1549.**

O a Andrés Vesalio que en una carta de 1549 dice:

*"No me tomo la molestia de preocuparme de los pintores y escultores que se amontonan en mis disecciones ni, pese a sus aires de superioridad, me siento menos importante que ellos".*

**Diap. 6:**

**Leonardo da Vinci (1452-1519).**  
**Autorretrato h. 1513.**  
**Biblioteca Real. Turín.**  
**Leonardo da Vinci (1452-1519).**  
***The foetus in the womb.***  
**Royal Collection. Londres.**

Pero si en algún personaje renacentista se funden Arte y Medicina es en Leonardo da Vinci. Da Vinci planificó la publicación de un atlas anatómico junto con el profesor de la Universidad de Pavía, Marcantonio della Torre (1481-1512), para lo cual realizó no menos de 40 necropsias y preparó 200 grabados en madera. Finalmente esta obra no se llegó a publicar, probablemente por la muerte del profesor della Torre.

Los pintores y escultores renacentistas consideraban que el conocimiento íntimo de la anatomía humana era imprescindible para su arte. Y los médicos pensaban que los artistas podían aportarles una comprensión más cabal del cuerpo humano.

**Diap. 7:**

**Jan Steen (1625/26-1679).**  
***La mujer enferma (1663-1665).***  
**Rijksmuseum. Amsterdam.**

**Albert Roosenboom (1845-1873).**  
***El joven doctor (1870?).***  
**Colección Privada.**

Cuando hablamos de la relación Arte-Medicina viene a nuestra mente la Pintura, por su inmediatez, pero ciertamente todas las artes tienen vínculos con la Medicina.

**Diap. 8: Obras literarias y Medicina**

**(\*) El Médico. Noah Gordon**  
**"El Médico" película dirigida por Philipp Stölzl.**  
**Tom Payne en primer plano.**

La literatura, ha tratado en muchas ocasiones la enfermedad y el ambiente médico.

- El enfermo imaginario. “Moliere”.
- Sinuhé el egipcio. Mika Valtari.
- El Médico. Noah Gordon.
- La peste. Albert Camus.
- El pabellón número 6. Anton Chejov.
- Despertares. Oliver Sacks.
- La montaña mágica. Thomas Mann.
- Frankenstein o el moderno Prometeo. Mary Shelley.

Los escritores han ido, en ocasiones, un paso por delante a la hora de plasmar los síntomas de una patología desconocida. Por ejemplo, Charles Dickens en *Los papeles póstumos del Club Pickwick*, obra publicada en 1836-1837, retrata al criado Gordo Joe, personaje que destaca en la narración por su obesidad, su generoso apetito y su constante somnolencia. La figura de este criado no pasó desapercibida para uno de los grandes internistas de finales de siglo XIX, el canadiense Sir William Osler, quien señaló en un tratado básico de la época (*Principios y Práctica de la Medicina*), la relación entre la obesidad y la somnolencia del personaje de Pickwick acuñando el término “pickwickian”. Medio siglo después un grupo de investigadores describiría el síndrome de obesidad-hipersomnolencia (síndrome de Pickwick) y no es hasta 1964 cuando se señala a la apnea del sueño como causa del mismo<sup>(14)</sup>.

(\*) Muchas de estas obras literarias han sido trasladadas después al cine (Imagen de “El Médico” de Noah Gordon, dirigida por Philipp Stölzl. Tom Payne en primer plano).

**Diap. 9: Series de TV**  
**Serie de TV “Medical Center” (1969-1976).**

Y que decir de la multitud de series de televisión que se inspiran en la Medicina. Entre

ellas las míticas: Dr. Marcus Welby (Universal Televisión, 1969-1976), Centro Médico (CBS, 1969-1976), donde aparecía el Dr. Joe Gannon (primer médico “sex symbol”) y en los últimos años la serie Dr. House, que retrata un médico algo atípico (Fox, 2004-2012).

**Diap. 10: Poesía**  
**Regimen Sanitatis Salernitanun.**  
**(\*) Soneto a tus vísceras. Baldomero Eugenio Otto Fernández Moreno (Argentina 1886-1950).**

La poesía: Entre la clase médica el cultivo de la poesía en latín fue una tradición que perduró siglos. La poesía había servido desde tiempos remotos para educar la memoria, así se mantuvieron vivos a través de la Edad Media y se publicaron en el Renacimiento los tratados en verso sobre venenos y mordeduras ponzoñosas, de los que fue autor el médico y poeta jónico Nicandro; el *De herbis* de Aemilius Macer; los versos sobre la triaca de Andrómaco, el célebre arquíatra de Nerón y los de Quinto Sereno sobre el tratamiento de enfermedades comunes.

Sin duda el más famoso de los poemas didácticos medievales es el *Regimen Sanitatis Salernitanum (Regla Sanitaria Salernitana)* que es un tratado de carácter didáctico en versos latinos redactado en el ámbito de la Escuela Médica Salernitana en los siglos XII y XIII, aunque algunas fuentes sostienen que fue anterior al año 1050.

La edición más célebre es la (quizá) escrita, y ciertamente comentada, por Arnaldo da Villanova (c1240-1312) sobre material preexistente, en gran parte proveniente directa o indirectamente de la escuela médica salernitana.

La primera edición impresa tenía 364 versos pero la obra sufrió tales cambios en las sucesivas reimpresiones que en 1859 se imprimió con 3520 versos. Fue traducido a casi todas las lenguas europeas y en la práctica el

Régimen constituyó un pequeño vademécum para divulgar los principios fundamentales de la Medicina y sobre todo de la dietética, además de un precioso consejero para el médico práctico con rimas tan felices como

*“Sit tibi serotina noceat potatio,  
vina hora matutina rebibas,  
et erit medicina.”*

*(Si te hace daño beber por la noche,  
bebe por la mañana otra vez,  
y será el medicamento.)*

En los siglos siguientes la versificación se extendió a ensayos tan dispares como: baños calientes, anatomía, hipocondría e histeria, la chinchona, la leucorrea, la sífilis, las heridas del hígado y el uso del té. Desapareciendo esta costumbre a principios del siglo XIX.

(\*) Soneto a tus vísceras. Baldomero Eugenio Otto Fernández Moreno (Argentina 1886-1950). Curioso soneto de este médico argentino, profesor de Anatomía y poeta, dedicado a su esposa en 1922, donde en contraste con la poesía amorosa previa, que ensalza los atributos externos de la amada, aquí se hace alabanza de la belleza anatómica interior.

*Harto ya de alabar tu piel dorada,  
tus externas y muchas perfecciones,  
canto al jardín azul de tus pulmones  
y a tu tráquea elegante y anillada.*

*Canto a tu masa intestinal rosada,  
al bazo, al páncreas, a los epíplones,  
al doble filtro gris de tus riñones  
y a tu matriz profunda y renovada.*

*Canto al tuétano dulce de tus huesos,  
a la linfa que embebe tus tejidos,  
al acre olor orgánico que exhalas.*

*Quiero gastar tus vísceras a besos,  
vivir dentro de ti con mis sentidos...  
Yo soy un sapo negro con dos alas.*

### **Diap. 11:**

**Marianne Lindeberg De Geer (Estocolmo 1946-).**

**Anorexia nerviosa.**

**Galería de Arte Bronskvinnorna de Vaxjo, Suecia.**

La escultura: Obra de la escultora sueca Lindeberg De Geer, que trata el tema de los trastornos alimentarios.

### **Diap. 12:**

**Hospital Reina Sofía de Murcia.**

La Arquitectura: La Arquitectura Hospitalaria es una subespecialidad en el arte de la construcción.

En la evolución arquitectónica del hospital (asclepión, xenodoquio, ciudad hospitalarias de San Basilio de Cesarea, nosocomio bizantino, bimaristán islámico, enfermerías monásticas y hospitales pauperum, Hôtel Dieu, Hospitales Reales, hospitales municipales, manicomios, hospitales generales, Allgemeines Krankenhaus, seguros de enfermedad y Servicio Nacional de Salud), descubrimos que el hospital ha perdido la función original del mismo que fue acoger y confortar al necesitado y al que sufre. Ahora el hospital se limita a la admisión de episodios agudos de enfermedad orgánica e intervenciones de alta tecnología, con estancias cada vez más breves.

Sería interesante estudiar cómo la arquitectura hospitalaria se ha adaptado a la evolución de la práctica médica y como a su vez puede haber influido en la deshumanización de la asistencia sanitaria actual.

### **Diap. 13: Música y Danza**

Música y Danza: E incluso la Música y la Danza, por sorprendente que nos parezca, tienen una estrecha relación con la Medicina.

**Diap. 14: Louis Pasteur y Gregorio Marañón**

**Albert Edelfelt (1854-1905).**

**Louis Pasteur (1885).**

**Museo D'Orsay. París.**

Louis Pasteur (1822-1895) no era médico, era químico, pero mereció serlo. Socio de la Academia de Medicina (1873). Albert Edelfelt representa a Pasteur en su laboratorio de la Escuela Normal Superior de la calle Ulm de París. Pasteur tienen ese momento 63 años, y es ya reconocido mundialmente. Pasteur está apoyado sobre un libro con su brazo izquierdo, que tenía paralizado por una hemiplejía desde los 46 años. En su mano derecha sostiene un bocal que contiene la médula espinal (contenido rojo de la botella) de un conejo contaminado por la rabia, a partir de la cual se desarrolló la vacuna contra esa enfermedad. La iluminación del ambiente está dada por una ventana invisible a la derecha que distribuye la luz con delicadeza, detallando los objetos y el perfil del científico francés. La escena pintada es totalmente conforme a la realidad y representa los instrumentos científicos de la época.

**Joaquín Sorolla (1854-1905).**

**Gregorio Marañón (1920).**

**Hispanic Society of America. N.Y.**

Gregorio Marañón (1887-1960), uno de los más brillantes intelectuales españoles del siglo XX. Médico de la Casa Real y Médico de Beneficiencia, la característica de su obra es la multiplicidad de facetas que abarca: el plano científico, ético, moral, religioso, cultural, histórico... en definitiva «Humanismo». Fue admitido en cinco de las ocho Reales Academias de España.

Pero al margen de las relaciones particulares de cada una de las artes con la Medicina, en el fondo, estas dos elevadas actividades humanas, Arte y Medicina, tienen en común

un corazón abstracto donde habitan fenómenos psíquicos de difícil comprensión: sensibilidad, intuición, inspiración, creatividad, sublimación, emoción, revelación, metanoia..., todos estos fenómenos psíquicos, tanto del artista como del médico, se manifiestan en dos vivencias sublimes:

Una, que Ernest Renan reconoció como **GENIO**.

Y otra, lo que Gregorio Marañón llamó la “semidivina **ALEGRÍA** de curar”, es decir, **PLACER EMOCIONAL**.

En 1885 Pasteur administró por primera vez a un ser humano la vacuna de la rabia, se trataba de Joseph Meister, un niño de nueve años de edad que había sido mordido por un perro rabioso. Este experimento conmocionó a la comunidad científica, que veía con horror la introducción deliberada de un microorganismo mortal en el cuerpo humano. Algunos discípulos de Pasteur se escandalizaron de su proceder y abandonaron su laboratorio como protesta. Tras doce días de tratamiento con diez inyecciones diarias, administradas personalmente por Pasteur, el niño sanó y Pasteur se consagró como uno de los héroes científicos de Francia.

En el discurso de recepción de Louis Pasteur como miembro de la Academia Francesa (sillón 17, 1881), Ernest Renan pronunció las siguientes palabras:

*“Il y a quelque chose que nous savons reconnaître dans les applications les plus diverses; quelque chose qui appartient ou même dégré à Galilée, à Pascal, à Michel-Ange, à Molière; quelque chose qui fait la sublimité du poète, la profondeur du philosophe, la fascination de l'orateur, la divination du savant. Cette base commune de toutes les œuvres belles et vraies, cette flamme divine, ce souffle indéfinissable qui inspire la science, la littérature et l'art, nous l'avons trouvé en vous, Monsieur; c'est le génie. Nul n'a parcouru d'une marche aussi sûre les cercles*



*de la nature élémentaire; votre vie scientifique est comme une traînée lumineuse dans la grande nuit de l'infiniment petit, dans ces derniers abîmes de l'être où naît la vie*"<sup>(15)</sup>.

*"Existe algo que sabemos reconocer en las más diversas ocupaciones, que es igualmente propio de Galileo, de Pascal, de Miguel Ángel y de Molière, algo que constituye la grandiosidad del poeta, la profundidad del filósofo, las fascinación del orador y la intuición del sabio. Ese algo común a todas las obras bellas y verdaderas, la llama divina, el hálito indefinible que inspira a la ciencia, la literatura y el arte, lo encontramos en vos, seños; es el genio. Nadie ha viajado tan seguro en los círculos de la naturaleza elemental; vuestra vida científica es como un sendero luminoso en la gran noche de lo infinitamente pequeño, en esos últimos abismos del ser donde nace la vida".*

El genio. "El talento de producir algo para lo cual ninguna regla determinada puede darse, ni una predisposición que consista en una habilidad para algo que pueda aprenderse siguiendo una u otra regla"<sup>(16)</sup>. Es decir: crear. Por otro lado, el placer emocional de crear del artista (distinto al placer estético de la contemplación de la belleza) y el placer emocional de curar del médico, sean cuales sean los mecanismos psíquicos íntimos de este placer, es una experiencia singular que nos compensa de todo trabajo y sacrificio anterior. En palabras de D. Gregorio Marañón:

*"El médico sabe mejor que nadie lo que hay de casual y de inexplicable en el arte de curar; pero, sea como sea, como resultado de nuestro saber o como don de un venturoso azar, la curación lograda es una semi-divina alegría que nos compensa de todo lo demás"*<sup>(17)</sup>.

El Arte ha plasmado todas las actividades de la vida humana (los mitos, la guerra, el amor, la vida cotidiana...), pero en el caso de la Medicina lo ha hecho con una profusión y

una continuidad insólitas. Desde el Antiguo Egipto a los manuscritos medievales, desde el arte de los maestros renacentistas hasta los artistas actuales.

En los siglos pasados existían muy pocos tratamientos efectivos y hasta la más leve enfermedad podía llevar a la muerte o a la invalidez, no es por tanto sorprendente que ese peculiar modo de la existencia humana que llamamos "enfermedad" o "estar enfermo", en especial las epidemias, haya sido motivo repetido en las artes. Incluso hubo un momento histórico donde toda casa acomodada de los Países Bajos poseía una pintura de tema médico, siendo "la visita del médico al domicilio" uno de los temas costumbristas de mayor aceptación entre la burguesía flamenca durante el siglo XVIII<sup>(18)</sup>.

El Arte ha representado la dolencia física en sí, pero igualmente ha captado el sufrimiento emocional que la acompaña y la actitud familiar y social hacia la misma. También ha captado a médicos y otros actores sanitarios en sus tareas cotidianas reflejando no solo el acto mecánico de curar o aliviar sino también los sentimientos y virtudes inherentes al hecho de cuidar a nuestros semejantes afligidos: compasión, entrega, sacrificio..., a veces incluso heroísmo.

En alguna ocasión el Arte ha logrado aprehender el "ALMA" de la profesión médica y lo "INTANGIBLE" de la relación médico-enfermo. En definitiva "LO INVISIBLE".

**Diap. 15: Lo invisible**  
**Samuel Luke Fildes (1843-1927).**  
***The Doctor (1891).***  
**Tate Britain. Londres.**  
**(\*) Detalle**

Este cuadro es uno de los grandes iconos del arte médico: *El Doctor*, de Samuel Luke Fildes, actualmente en la Tate Britain de Londres.

Samuel Luke Fildes (1843-1927) fue uno de los grandes pintores británicos del rea-

lismo social. Con otros intelectuales como Charles Dickens y Williams Luson Thomas compartía la idea de que las imágenes tenían el poder de influir en la opinión pública, a través de la denuncia y la crítica social, y producir cambios en la política nacional.

En la mañana de navidad de 1877 murió a la edad de un año Philip, el hijo del pintor. Fildes quedó tan impresionado por los cuidados y desvelos del Dr. Gustuvus Murray (médico que atendió a su hijo durante la enfermedad), que consideró durante algunos meses realizar un cuadro de homenaje a este profesional; sin embargo, no llegó a pintarlo.

En 1890 Sir Henry Tate (quizá comisionado por la Reina Victoria) encarga a Fildes una pintura con tema a elección del pintor, pero de fondo social. Esta fue la ocasión para rememorar su tragedia personal y rendir homenaje a la profesión médica.

En la versión final Fildes pinta a una niño/a en un interior rústico acostado en un lecho improvisado sobre dos sillas desiguales, con su cara pálida iluminada por el quinqué de la mesa, que tiene la pantalla orientada hacia el enfermo. El doctor sentado junto al pequeño lo mira con semblante serio y preocupado. El padre del niño, de pie en el fondo, mira fijamente la cara de preocupación del doctor, y apoya la mano izquierda en el hombro de su esposa, que sentada y con la cabeza inclinada tiene las manos entrelazadas, como si rezara.

El contraste entre el porte del médico, impecablemente vestido, y la humildad y desorden de la habitación es evidente.

La gravedad del pequeño enfermo puede intuirse por la botella de medicina medio vacía que está sobre la mesa, y por la palangana y la jarra utilizadas para aliviar la fiebre, situadas encima del banco. Los trozos de papel en el suelo pueden ser prescripciones del médico para medicinas ya tomadas.

Todo en la habitación parece estar al servicio de este pequeño ser indefenso y como si toda tarea cotidiana hubiera cesado ante la enfermedad.

Fildes pinta el rayo de luz del amanecer

que entra por la ventana y que marca el final de una larga noche de angustia.

Años después, Fildes escribió:

*“Por la ventana de la casa el amanecer comienza a entrar furtivamente –el amanecer que es el momento crítico de toda enfermedad mortal– y con el cual los padres albergan de nuevo esperanza en sus corazones, la madre oculta su cara dando rienda suelta a sus sentimientos, el padre poniendo su mano sobre el hombro de su esposa le da ánimo por este leve destello de alegría que es simplemente seguir con vida después de una larga noche de espera angustiosa”.*

(\*) Detalle: En este cuadro se encierra lo permanente en el Arte de Curar, la base y el fundamento de la profesión médica:

- Cuidado
- Preocupación
- Respeto.

Con fines expositivos se podría hablar de enfermos, enfermedades, médicos, trabajo médico, establecimientos sanitarios, muerte y de otros muchos aspectos pero es indudable que muchas veces, en la representación artística, son inseparables, e incluso ontológicamente es dudoso que exista la enfermedad sin el enfermo<sup>(19)</sup>.

## EL ENFERMO (Y LA ENFERMEDAD)

### Diap. 16:

**Cristóbal de Rojas Pole (1857-1890).  
La Primera y Última Comunión  
(1888).**

**Galería de Arte Nacional. Caracas.  
Venezuela.**

Cuadro de intenso dramatismo donde una niña enferma con aspecto moribundo toma su primera y última comunión. Pintado por el pintor venezolano Cristóbal de Rojas que murió a los 32 años de tuberculosis, después de una vida de privaciones y miseria.



El enfermo: Todo en el sistema sanitario existe por él y para él. Es el centro del Arte de la Medicina. Los médicos, el resto de personal, la tecnología y los recintos sanitarios están a su servicio. Es el dueño de la casa y todos los demás somos sus “sirvientes”.

**Diap. 17:**

**Morgan Weistling (1964-).**  
*The country doctor.*  
**Trailside Galleries.**

Se ha representado la enfermedad como dolencia personal y sufrimiento íntimo.

**Diap. 18:**

**Enfermos de Peste**  
**Miniatura de la Biblia de Toggenburg (Suiza, 1411).**

Y también como flagelo colectivo en forma de epidemia.

**Diap. 19:**

**Theodoor Rombouts (1597-1637).**  
*El charlatán sacamuelas (1620-1625).*  
**Museo del Prado. Madrid.**

Un sacamuelas ambulante ha despligado sobre la mesa, alrededor de la cual se reúnen numerosas figuras, todo su instrumental quirúrgico (llave pelicano, berbiquí, palanca, protector, unguento foramina), descrito con asombrosa fidelidad por el pintor, seguidor de Caravaggio y especialista en este tipo de composiciones. Además de los diplomas o títulos, quizás falsos, que certifican su formación, su mejor carta de presentación es la experiencia, acreditada por el collar de muelas que luce alrededor del cuello. Los futuros clientes observan atentamente su trabajo y esperan su turno.

Durante los siglos XVI, XVII y XVIII el

ejercicio profesional de la Odontología en toda Europa cayó en manos de la categoría más ínfima de la Cirugía, el gremio de los barberos y barberos-sangradores. Pero en un escalón aún inferior se situaban los sacamuelas-charlatanes, una odontología degradada y caricaturesca, ejercida por cualquier osado que se atreviera a presentarse en público y con facilidad de palabra. Vestían de modo extravagante, instalándose en lugares concurridos, a veces se acompañaban de músicos.

Quevedo los llamó “el oficio más maldito del mundo”.

En el silo XVIII, concretamente en el año 1728, la obra de Pierre Fauchard, *Le Chirurgien Dentiste*, marcó el comienzo de la era científica en la historia de la Odontología.

Se ha pintado el miedo del enfermo al dolor físico, inevitable hasta época muy reciente. He aquí “el oficio más maldito del mundo” en palabras de Francisco de Quevedo: sacamuelas-charlatán. Hasta bien entrado el siglo XVIII esta profesión era ejercida por cualquier osado que se atreviera a presentarse en público y tuviera facilidad de palabra. Evidentemente los títulos universitarios que se muestran sobre la mesa son falsos. Sin embargo el instrumental quirúrgico de la época está representado con asombrosa fidelidad.

**Diap. 20:**

**Richard Tennant Cooper (1885-1957).**  
**An unconscious naked man. Around 1912.**  
**Wellcome Librery. Londres.**

Y también se ha pintado el temor al sufrimiento moral.

Este cuadro muestra los temores que se despiertan en el enfermo por la pérdida tem-

poral de la consciencia durante la anestesia e igualmente representa el horror ante la violación de la integridad del cuerpo en una intervención quirúrgica.

**Diap. 21:**

**Richard Tennant Cooper (1885-1957).**

*Mujer enferma (circa 1912).*

Wellcome Library. Londres.

Y, por último, el miedo a la muerte.

Estas dos últimas obras del inquietante pintor inglés Richard Tennant Cooper (1885-1957). Pintor de los desastres de la guerra y de los efectos negativos de la Medicina. Pintor oscurantista y metafórico.

**Diap. 22:**

**Francisco de Goya (1746-1828).**

*Autorretrato con el doctor Arrieta (1820).*

Minneapolis Institute of Arts. Minnesota.

También se ha representado el agradecimiento al médico por sus cuidados. En este testimonio pictórico de agradecimiento de un paciente a su médico, Don Francisco de Goya y Lucientes (1746-1828) se representa a sí mismo, moribundo, en brazos de su médico, el doctor Eugenio García Arrieta (1770-c.1820) en una especie de "Pietá" profana. Casi podríamos considerarlo como un exvoto laico, que Goya ofrenda a su médico, quizás, al tener noticia de la muerte de éste.

A finales de 1819, Goya, que ya superaba los setenta años de edad, sufrió una grave enfermedad que le llevó muy cerca de la muerte. Posiblemente, nunca sabremos con certeza cuál fue la enfermedad, lo único cierto es el testimonio de agradecimiento y amistad que el propio pintor dejó escrito en el cuadro:

*"Goya agradecido a su amigo Arrieta por el*

*acierto y esmero con que le salvó la vida en su aguda y peligrosa enfermedad, padecida a fines del año 1819 a los setenta y tres años de su edad. Lo pintó en 1820".*

**Diap. 23:**

**Francisco de Goya (1746-1828).**

*De que mal morirá? (1797-1799).*

*Caprichos (estampa nº 40).*

Museo del Prado. Madrid.

Y sorprendentemente también de Don Francisco de Goya, la crítica despiadada a los médicos y sus métodos. Goya, como tantos otros literatos y pintores del Antiguo Régimen, había satirizado con crueldad a los profesionales de la Medicina.

En el grabado nº 40 de los Caprichos titulado *De que mal morirá?* Goya probablemente caricaturizó a Galinsoya (representado como un asno), el médico del Príncipe de la Paz. Debo señalar que esta estampa es 20 años anterior al cuadro de agradecimiento a García Arrieta.

**Diap. 24:**

**Francesco Merisi "Caravaggio" (1571-1610).**

*"Baco borghese o Baco enfermo" (c.1593).*

Galleria Borghese. Roma.

Cuadro realmente intrigante este "Baco Borghese o Baco enfermo" de Caravaggio. Francesco Merisi de Caravaggio (1571-1610) nació en Caravaggio, cerca de Milán, pero sobre los 20 años se trasladó a Roma y entró a trabajar en el taller del pintor Antidevoto della Grammatica, más tarde cae enfermo y debe permanecer una temporada en el hospicio de los pobres de la Consolación. La crítica identifica en el tema un posible autorretrato del artista relacionando el cuadro con este evento biográfico.

Es una representación de tipo alegórica

en la que el personaje, retratado con un gran realismo, está adornado con los atributos de Baco, dios del vino y la embriaguez. El joven se dirige al público con una pose atípica de tres cuartos, mostrando entre sus manos un racimo de uvas blancas, maduro y jugoso, en marcado contraste con la tez, cerúlea y poco saludable del personaje.

**(\*) Detalle: ¿Saturnismo, malaria, hepatitis?**

El amarillo plomo y el amarillo Nápoles fueron pigmentos naturales muy usados durante los siglos XIV-XVIII, contenía estannato de plomo y los jóvenes ayudantes de taller, encargados de hacer las mezclas y limpiezas se intoxicaban fácilmente con el plomo.

Naturalmente la inmensa mayoría de obras de arte relacionadas con la Medicina recogen el aspecto externo de la enfermedad, del enfermo o del acto asistencial. Es el caso de este “Baco enfermo” de Caravaggio.

(\*) La crítica identifica en el tema un posible autorretrato del artista relacionando el cuadro con el ingreso de Caravaggio en el hospicio de pobres de la Consolación de Roma a la edad de 20 años. ¿Saturnino, malaria, hepatitis? No era raro en aquella época que los aprendices del taller de pintura se intoxicaran con el plomo contenido en las pinturas, sobre todo en el amarillo Nápoles.

**Diap. 25:**

**Alberto Durero (1471-1528).**

***Autorretrato de Durero enfermo (c.1512-1513).***

**Museo del Prado. Madrid.**

Este dibujo a pluma y tinta con acuarela sobre papel lleva la inscripción: “Donde está la mancha amarilla, a la que señalo con mi dedo, ahí duele”. Se trata de un autorretrato de Durero visiblemente

aquejado de una enfermedad. La mano derecha señala lo que parece el bazo agrandado, que muy probablemente traducía una afección palúdica que contrajo sobre 1520.

Seguramente este dibujo se realizó para una consulta médica.

Para los médicos del siglo XVI siguiendo las enseñanzas del médico alquimista Paracelso el bazo está bajo la influencia directa de Saturno, por lo cual también se encuentra ligado al humor melancólico, el bazo es el centro de la enfermedad melancólica (bilis negra). Y si, como sabemos, este humor se corresponde con las energías telúricas o terrestres, la enfermedad de Durero indica la propia del iniciado, que en su búsqueda regresa al útero de la Madre Tierra originaria, en cuyo seno se produce el misterio de la regeneración o “nuevo nacimiento”.

Por otra parte Melanchthon ensalzaba la “melancholia generosissima Dureri” (la más noble melancolía de Durero), así lo clasificaba entre los melancólicos en el sentido de la nueva doctrina sobre los genios de Heinrich Cornelius Agrippa von Nettesheim (1486-1525)

Muy rara vez se muestra un padecimiento interno de forma explícita. Seguramente este dibujo a tinta se realizó para una consulta médica a distancia. En este autorretrato de Durero, el artista señalándose al flanco izquierdo, escribe en alemán: “*Donde está la mancha amarilla, a la que señalo con mi dedo, ahí duele*”. Probablemente la mancha amarilla que le dolía a Durero era el bazo agrandado por una afección palúdica.

Revelador dibujo pues el bazo se ligaba a la bilis negra, el humor melancólico. El pensamiento renacentista rehabilitó el temido humor al relacionarlo con el genio creativo. Y el mismo Durero expresa esta conexión en uno de sus más famosos grabados: Melancolía I (National Gallery. Londres).

También se ha mostrado la enfermedad

**Diap. 26:****Frida Kahlo (1907-1954).*****Autorretrato. La columna rota (1944).*****Museo Dolores Olmedo. Ciudad de México.**

El 17 de septiembre de 1925, un accidente de autobús estuvo a punto de costarle la vida a una joven mexicana de tan sólo 17 años llamada Frida Kahlo. No murió, pero las secuelas del siniestro dejarían profundas huellas, tanto físicas (32 operaciones, incapacidad para tener hijos, uso de corsé y dolores crónicos) como psicológicas, estas últimas acentuadas por la tormentosa relación con el también pintor Diego Rivera.

Los terribles padecimientos que sufrió Frida Kalo durante toda su vida influyeron notablemente en su obra. Los rasgos más distintivos de su pintura se pueden vislumbrar en esta obra, desde la estética de los ex votos hasta la posible impronta del surrealismo, pasando por una visión particular del cuerpo, la identidad femenina, la enfermedad y el sufrimiento; el dolor físico y sus reversos espirituales.

En "La Columna Rota", Frida Kahlo se otorga los atributos de los mártires cristianos y sobrepone su propia imagen a la de los cuerpos de patriarcas masculinos. Con sus caderas cubiertas por una tela que sugiere el paño de Cristo, en esta obra muestra sus heridas como una mártir cristiana. Cuando empeoró su estado de salud y se vio obligada a llevar corsé de acero, Frida Kahlo pintó este autorretrato en 1944. Una columna jónica fracturada simboliza su columna vertebral herida. El claveteado del dolor y la soledad de la artista.

de forma alegórica como en la obra de Frida Kahlo, Autorretrato. La columna rota. Donde representa el dolor que la acompañó toda su vida tras las secuelas de un accidente de tráfi-

co que sufrió en su juventud. Una de sus frases autobiográficas resume el tormento que soportó toda su vida: "El dolor no es parte de la vida, se puede convertir en la vida misma".

**Diap. 27:****Alexandr Kandinsky (1896-1982).*****El dolor.*****Colección Privada.**

Excepcionalmente se representan síntomas subjetivos como el dolor. Obra de Alexandr Kandinsky (no Wassili), pintor moderno ruso, fundador de un nuevo movimiento en la pintura de "La sublimatizm expresivo".

**Diap. 28:****Edvard Munch (1863-1954).*****El grito (1893).*****Galería Nacional. Oslo.**

Munch realizó cuatro versiones de *El grito*. El original de 1893 está expuesto en la Galería Nacional de Oslo. Todas las versiones del cuadro muestran una figura andrógina en primer plano, que simboliza a un hombre moderno en un momento de profunda angustia y desesperación existencial. La fuente de inspiración para la estilizada figura humana podría haber sido una momia peruana que Munch vio en la Exposición Universal de París en 1889. *El grito* está considerado como una de las más importantes obras del artista y del movimiento expresionista, constituyendo una imagen de icono cultural.

O la angustia, en este caso de Munch, angustia existencial, provocada por toda una vida rodeado de enfermedad y muerte.

**Diap. 29:****Francisco Pradilla Ortiz (1848-1921).**

***Juana la Loca velando el cadáver de Felipe el Hermoso (1877).***  
**Museo del Prado. Madrid.**

A los dieciséis años, Juana de Castilla, hija de los Reyes Católicos, embarcó

Sin olvidar la enfermedad mental en sus múltiples aspectos.

Representar la enfermedad es relativamente sencillo en literatura o en artes plásticas, sin embargo, se hace difícil de creer que la música pueda describir una enfermedad<sup>(20)</sup>.

Algunos entendidos han creído detectar la patología del músico en alguna de sus composiciones. Existen, sin embargo, piezas musicales escritas específicamente para describir un trastorno de salud, entre ellas podemos nombrar:

- “Allemande l’asthmatique” de Marin Marais<sup>(21)</sup>.
- El cuaderno “Péchés de vieillesse” 1857-1868 (Pecados de la vejez) de Giacomo Rossini, con títulos tan evocadores como:
  - “Prélude Convulsif”
  - “Mon Prélude Hygiénique du Matin”
  - “Valse Torturée”
  - “Étude Asthmatique”: Esta última pieza escrita para piano solo, con sus carreras repetidas de semicorcheas rápidas evoca inmediatamente una sensación de incomodidad respiratoria, de la persona asmática atropellando las palabras antes de caer en la siguiente respiración. El pulso subyacente sugiere narrativamente el intento de mantener las apariencias en contra de la evidencia, con una tensión inherente que conduce al colapso inevitable.

**Diap. 30:**  
**Marin Marais (1656-1728).**  
***Tableau de l’Opération de la Taille***  
**(Cuadro de la operación de la talla).**

Pero lo realmente insólito (y quizá sea la única pieza en la historia de la música), es que una composición describa las sensaciones y sentimientos de un enfermo durante una intervención quirúrgica. Sin embargo, de manera sorprendente, existe una obra de Marin Marais (1656-1728) titulada **Tableau de l’Opération de la Taille (Representación de la operación de la talla)**<sup>(22, 23)</sup>. Se cree que Marais sufrió este procedimiento de talla vesical a la edad de 64 años (alrededor de 1720). Probablemente se le practicó la técnica de litotomía lateral perineal introducida por Jacques Beaulieu (1651-1714), y modificada por John Jacob Rau (1588-1709) que realizaba una incisión perineal que redujo sustancialmente las lesiones de vejiga y de recto. La identidad del cirujano y la técnica exacta empleada se desconocen. Sin embargo, la estrecha asociación de Marais con la Corte del Luis XIV hace probable que uno de los prominentes cirujanos al servicio del rey practicara el procedimiento, seguramente algún miembro de la familia Collot, conocidos en París como los “litotomistas”.

La experiencia de Marais como enfermo durante la intervención debió ser tan angustiada que le sirvió de inspiración para componer una curiosa obra descriptiva, más explícitamente quirúrgico-musical, titulada *Tableau de l’Opération de la Taille*, que comienza con una sección sombría en la tonalidad de Mi menor y el tempo marcado *Lentem* (lentamente). Esta sección va seguida por una pieza animada, celebrando con alegría el proceso de convalecencia titulada *Les Relevailles* en la tonalidad de Mi mayor, marcando el tempo *Alegro*.

La puntuación se anota con considerable detalle, guiando al intérprete en aquello que la música está tratando de transmitir. Como Joseph Kiefer observa con precisión:

“La música representa con éxito la aprensión, miedo, ansiedad, y otras emociones del paciente, así como la creciente tensión de la operación en sí, hasta llegar al clímax con la extracción de la piedra”.

**Le Tableau de l'Opération de la Taille.  
Pièces de Viole, Livre V. Marin Marais**

Le Tableau de l'Opération de la Taille	Description of the Operation	Descripción de la Operación
Láspect de l'appareil	The appearance of the operating table	El aspecto de la mesa de operaciones
Frémissement en le voyant	Trembling at its sight	Temblando al verla
Résolutions pour y monter	Determination when mounting it	Decisiónn para subir en ella
Parvenu jusqu'en haut	Climbing in	Subiendo
Descente du dit appareil	Climbing out and dismounting	Acomodándose en dicho aparato
Réflexions sérieuses	Serious thoughts	Graves reflexiones
Entrelassement des soyes entre les bras et les jambes	Knotting the silk restrains for arms and legs	Atando con cuerdas manos y piernas
Icy se fait l'incision	Here the incision is made	Aquí se hace la incisión
Icy se fait l'introduction de la tenette	Introduction of the forceps	Aquí se introduce el forceps
Icy l'on tire la pierre	Then the stone is drawn	Aquí se extrae la piedra
Icy l'on perd quasi la voix	The voice falters	Aquí casi pierdo la voz
Ecoulement du sang	Blood flows	La sangre fluye
Icy l'on oste les soyes	Then the silks are unknotted	Aquí se desatan las cuerdas
Icy lón vous transporte dans le lit	Then you are taken to bed	Aquí se me traspona a la cama

## Epílogo

Siempre, que yo recuerde, quise ser médico. Son objetivos primarios de la Medicina: proporcionar al ser humano un nacimiento seguro y una muerte digna y confortable, proteger la salud, curar al enfermo cuando sea posible, aliviar su sufrimiento y confortarle cuando no lo es, y, además, cuidar de las personas con discapacidad durante toda la vida<sup>(24)</sup>.

Los médicos, como personas y como profesionales, quieren lo mejor para sus pacientes y aplican todos sus conocimientos y habilidades, procedentes de la formación recibida y de la experiencia propia, para cumplir esos objetivos primarios de la Medicina.

Voltaire (1694-1778) escribió:

*“los médicos son hombres que recetan medici-*

*nas de las que saben poco, para curar enfermedades de las que todavía saben menos, a seres humanos de los que no saben nada”.*

Las cosas han cambiado en el último siglo pero aún estamos lejos de “saber” todo. Voltaire nos señala los tres elementos que el médico maneja en su profesión: enfermedades, remedios y seres humanos. Los tres merecen nuestros desvelos pero si alguno de ellos requiere un celo especial es el ser humano. Y la manera de vislumbrar y comprender algo del ser humano es saber Humanidades.

Es por ello que creo que las Humanidades deben ser un instrumento estratégico en la formación de los médicos del siglo XXI.

Gracias por su atención.



## Bibliografía

1. Ilich, Ivan. *Némesis médica. La expropiación de la salud*. Edit. Barral. 1975.
2. Foucault, Michel. *La crisis de la medicina o la crisis de la antimedicina*. Conferencia octubre-1974. Universidad Estatal de Río de Janeiro. <https://es.scribd.com/document/212266469/Crisis-de-La-Medicina-Foucault>
3. Flexner, A. *Medical education in the United States and Canada*. New York: Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching. 1910.
4. Cooke, M.; Irby, D.M.; O'Brien, B.C. *Educating Physicians. A call for reform of medical school and residency*. Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching. Jossey Bass-Wiley Imprint. 2010.
5. Makary Martin, A. y Michael Daniel. *Medical error—the third leading cause of death in the US*. BMJ 2016; 353: i2139. <http://bmj.com/content/353/bmj.i2139.long>
6. Morell Sixto, M.E.; Martínez González, C. y Quintana Gómez, J.L. *Disease mongering, el lucrativo negocio de la promoción de enfermedades*. Rev. Pediatr Aten Primaria 2009; 11: 491-511. [http://scielo.isciii.es/pdef/pap/v11n43/11\\_colaboraciones.pdf](http://scielo.isciii.es/pdef/pap/v11n43/11_colaboraciones.pdf)
7. Malatesta, Maria (Editora). *Doctors and Patients: History, Representation, Communitation from Antiquity to the present*. University of California. Medical Humanities Consortium. 2015.
8. Leriche, René. *Filosofía de la Cirugía*. Ed. Colenda. Madrid. 1951. <http://gbmoim.org/wp-content/uploads/2017/01/FILOSOFIA-DE-LA-CIRUGIA-Rene-LERICHE-1%C2%AA-Parte.pdf>
9. Sanz, E.J. *La formación en ética y valores en las facultades de medicina*. FEM 2014; 17: S23-S37. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2014-98322014000500003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2014-98322014000500003)
10. Risco, L. *Apuntes sobre la configuración actual del ethos médico*. Acta Bioethica 2009; 15: 151-156. <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2009000200004>
11. Gordon, J. *Medical humanities: to cure sometimes, to relieve often, to comfort always*. MJA 2005; 182: 5-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651937>
12. González Spencer, D. y García Quintanilla, A. *Las humanidades y la medicina contemporánea*. Med Univer 2002; 4: 43-46. [http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=10118&id\\_seccion=904&id\\_ejemplar=1045&id\\_revista=86](http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=10118&id_seccion=904&id_ejemplar=1045&id_revista=86)
13. Gascón Vera, Elena. *La ceremonia como ciencia: “El arte cisoria” de Enrique de Villena*. [http://cvc.cervantes.es/literatura/aih/pdf/08/aih\\_08\\_1\\_062.pdf](http://cvc.cervantes.es/literatura/aih/pdf/08/aih_08_1_062.pdf)
14. Gillemínault, Christian. *Obstructive Sleep Apnea. The Clinical Syndrome and Historical Perspective*. Med Clin North Am 1985; 69(6): 1187-1203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3906300>
15. Académie de France. *Réponse au discours de réception de Louis Pasteur. Réponse de M. Ernest Renan au discours de M. Louis Pasteur*. Discours prononcé dans la séance publique le jeudi 27 avril 1882. Paris, Palais de l'Institut. <http://www.academie-francaise.fr/reponse-au-discours-de-reception-de-louis-pasteur>
16. Immanuel Kant. *Crítica del juicio*. S.L.U. ESPASA LIBROS. 2006.
17. <http://humanismomedico.blogspot.com.es/2014/03/el-placer-de-curar.html>
18. *El “mal de amor”: de los pintores holandese del siglo XVII a los españoles del siglo XIX y principios del XX*. <https://letamendi.wordpress.com/category/medicina-y-pintura/>
19. Sierra, X. *Medicina y enfermedad en el arte barroco*. Actas Dermosifiliorg. 2007; 98: 570-574. <http://www.actasdermo.org/es/medicina-enfermedad-el-arte-barroco/articulo/13109227>
20. John O'Shea. *Musica e Mecidina*. Profili medici di grandi compositori. EDT. Torino, 1991.
21. O'Neill, Desmond. *Allemande l'Asthmatique and Étude Asthmatique*. BMJ 2010;

- 341: c5042. <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c5042>
22. James, L. Franklin. *Surgery, note by note: Marin Marais' Tableau de l'Opération de la Taille*. Hektoen International. A Journal of Medical Humanities. 2012. <http://hekint.org/2017/01/30/surgery-note-by-note-marin-marais-tableau-de-loperation-de-la-taille/>
23. [http://www.youtube.com/watch?v=yA-fUgg25\\_U](http://www.youtube.com/watch?v=yA-fUgg25_U)
24. López, J.; La Salle, R.; López, J. *La medicina como profesión. Etapas de la capacitación profesional*. Gac. Med. Caracas. 2008; 116 (2): 161-167. [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0367-47622008000200010](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622008000200010)
- Bibliografía General**
- J. Vinchon. *El Arte y la locura*. Edit. Hernando. Madrid, 1926.
  - Francisco Blázquez Bores. *Discurso de Ingreso en la Real Academia Sevillana de las Buenas Letras: La Medicina y el Arte*. Tipografía Gómez Hermanos. Sevilla, 1930.
  - Leopoldo Cortejoso. *El dolor en la vida y en el arte*. Iberia-Joaquín Gil Editor. Barcelona, 1943.
  - E. Höllander. *La Medicina a través de la Pintura*. Edit. Pubull. Barcelona, 1962.
  - Jean Rousselot (director). *La Medicina en el Arte*. Edit. Argos, S.A. Barcelona, 1971.
  - Varios Autores. *La Medicina en el Arte*. 110 láminas. La Editorial Católica, S.A. Madrid, 1973.
  - Mariano Gómez-Santos. *La Medicina en la Pintura*. Servicio de Publicaciones del Ministerio de Educación y Ciencia. Madrid. 1978.
  - Fernando López-Ríos Fernández. *Arte y Medicina en las misericordias de los coros españoles*. Junta de Castilla y León (Consejería de Cultura y Bienestar Social). Salamanca, 1991.
  - E.H. Gombrich. *La Historia del Arte* (17ª ed.). Phaidon Press Limited. Nueva York, 1997.
  - Karl Jaspers. *La práctica médica en la era tecnológica*. Edit. Gedisa, S.A. Barcelona, 1998.
  - Manuel Gomis Gavián y Beatriz Sánchez Artola. *Las enfermedades infecciosas y la música*. Circulo Médico, S.L. 1999.
  - Juan Delgado Roig. *Los signos de la muerte en los crucificados de Sevilla*. Edit. Castillejo. Sevilla, 2000.
  - Luis Raúl Lepori. *Atlas de Arte Anatómico. Una visión de seis siglos*. Edit. EC, S.A. Buenos Aires, 2005.
  - José de Portugal y otros. *El Arte y la práctica de la Medicina*. Edit. Ars Médica. Madrid, 2006.
  - Robert E. Greenspan. *Medicina. Perspectives en History and Art*. Ponteverdi Press. Alexandria (Virginia), 2006.
  - Jordi Vigué y Melissa Ricketts. *La Medicina en la Pintura. El arte médico*. Grupo Ars de Comunicación, S.L. Barcelos, 2008.
  - Sherwin B. Nuland. *Doctors. The illustrated history of medical pioneers*. Black Dog and Leventhal Publishers. New York, 2008.
  - Blas Gil de Extremera. *Enfermos ilustres. "La enfermedad fuerza creadora"*. Edit. Alhulia. Granada, 2010.
  - Giorgio Bordin y Laura Polo D'Ambrosio. *Medicine in Art*. Getty Publications. Los Angeles (California), 2010.
  - Julie Anderson, Emm Bares y Emma Shackleton. *The art of Medicine*. University Chicago. Edit. The Ilex Press Limited. Londres, 2011.
  - *La Lepra y los leprosos en la Historia. Revista: Historia de cerca*. Número XXXIX. Julio-Agosto de 2011. Pags. 8-18.
  - Olga Marqués Serrano. *Las heridas en la pintura*. Reprofot. Madrid, 2011.
  - Hans Joachim Storig. *Historia Universal de la Filosofía* (2ªed). Edit. Tecnos. Madrid, 2012.
  - Henry Marsch. *Ante todo no hagas daño*. Ediciones Salamandra, S.A. Barcelona, 2016.
  - Steve Parker. *Medicina. La historia visual definitiva*. DK. Londres, 2016.



- Siddharta Mukherjes. *Las leyes de la Medicina*. Ediciones Urano, S.A.U. Barcelona, 2017.
- Mario Bunge. *Filosofía para médicos* (2ª ed.) Edit. Gedisa, S.A. Barcelona, 2017.

## Diapositivas



3



4



**Vesalio. Carta de 1549:**

*"No me tomo la molestia de preocuparme de los pintores y escultores que se amontonan en mis disecciones ni, pese a sus aires de superioridad, me siento menos importante que ellos".*




**Grabado:**  
"De humanis corporis fabrica". Basilea, 1543

5



Leonardo da Vinci (1452-1519).  
Autoretrato (circa 1513).  
Biblioteca Real, Turin.



6

**Leonardo da Vinci (1452-1519)**  
**The foetus in the womb**  
Royal Collection, Londres.



7



Jan Steen (1625/26-1679)  
La mujer enferma (1663-1665)  
Rijksmuseum, Amsterdam.



Albert Roosenboom (1845-1873)  
El joven doctor (1870?)  
Colección Privada.

8





**Dr. Joe Gannon (Chad Everett)**  
Centro Médico (CBS, 1969-1976)

**Dr. Paul Lochner (James Daly)**

9

**Baldomero Eugenio Otto Fernández  
Moreno (1886-1950):**  
**Soneto a tus vísceras**

Harto ya de alabar tu piel dorada,  
tus externas y muchas perfecciones,  
canto al jardín azul de tus pulmones  
y a tu tráquea elegante y anillada.

Canto a tu masa intestinal rosada,  
al bazo, al páncreas, a los epiplones,  
al doble filtro gris de tus riñones  
y a tu matriz profunda y renovada.

Canto al tuétano dulce de tus huesos,  
a la linfa que embebe tus tejidos,  
al acre olor orgánico que exhalas.

Quiero gustar tus vísceras a besos,  
vivir dentro de ti con mis sentidos...  
Yo soy un sapo negro con dos alas.

**Miguel de Cervantes (1547-1616)**

**EL QUIJOTE**

**Capítulo XIII. Donde se da fin al cuento de la  
pastora Marcela, con otros sucesos:**

Yo no podré afirmar si la dulce mi enemiga  
gusta, o no, de que el mundo sepa que yo la  
sirvo; sólo sé decir, respondiendo a lo que  
con tanto comedimiento se me pide, que su  
nombre es Dulcinea; su patria, el Toboso, un  
lugar de la Mancha; su calidad, por lo menos,  
ha de ser de princesa, pues es reina y señora  
mía; su hermosura, sobrehumana, pues en  
ella se vienen a hacer verdaderos todos los  
imposibles y quiméricos atributos de belleza  
que los poetas dan a sus damas: que sus  
cabellos son oro, su frente campos eliseos,  
sus cejas arcos del cielo, sus ojos soles, sus  
mejillas rosas, sus labios corales, perlas sus  
dientes, alabastro su cuello, mármol su  
pecho, marfil sus manos, su blancura nieve,  
y las partes que a la vista humana encubrió  
la honestidad son tales, según yo pienso y  
entiendo, que sólo la discreta consideración  
puede encarecerla[s], y no compararla[s].

10

11



Marianne Lindeberg De Geer (1946-)  
*Anorexia nervosa*  
Galeria de Arte Bronskvinnorna, Vaxjo, Suecia

12



Hospital Reina Sofia (2000-2005)  
Murcia.





13



14

Albert Edelfelt (1854-1905)  
*Louis Pasteur* (1885)  
Museo D'Orsay, Paris.

Joaquín Sorolla (1863-1923)  
*Gregorio Marañón* (1920)  
Hispanic Society of America, N.Y.



15



Samuel Luke Fildes (1843-1927)  
*The Doctor* (1891)  
Tate Britain, Londres

16



## EL ENFERMO (Y LA ENFERMEDAD)

Cristóbal de Rojas Poleo (1857-1890)  
*La Primera y Última Comunción* (1888)  
Galería de Arte Nacional, Caracas, Venezuela.



17

Morgan Weistling (1964-)  
*The country doctor*  
Trailside Galleries.



18

Enfermos de Peste  
Miniatura de la Biblia de Toggenburg (Suiza, 1411)

19



Theodor Rombouts (1597-1637)  
*El charlatán sacamuelas* (1620-1625)  
Museo del Prado, Madrid.

20



Richard Tennant Cooper (1885-1957)  
*An unconscious naked man* (circa 1912)  
Wellcome Library, Londres.





21



22

23

Francisco de Goya  
*De que mal morirá?* (1797-1799)  
 Caprichos (estampa nº 40)  
 Museo del Prado, Madrid.



*De que mal morirá?*

24

Francesco Merisi "Caravaggio" (1571-1610)  
*"Baco borghese o Baco enfermo"* (c. 1593)  
 Galleria Borghese, Roma.





25

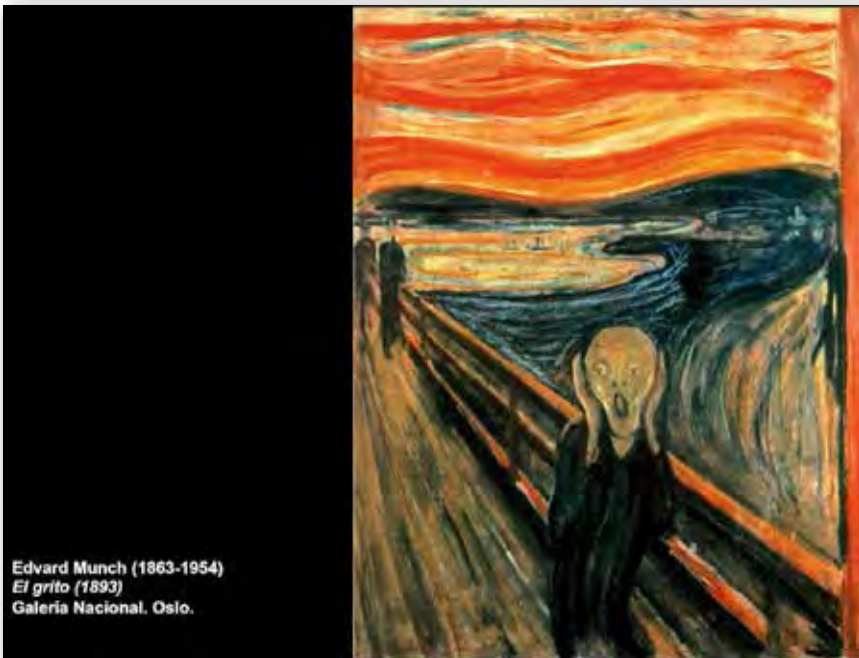


26

27



28







29

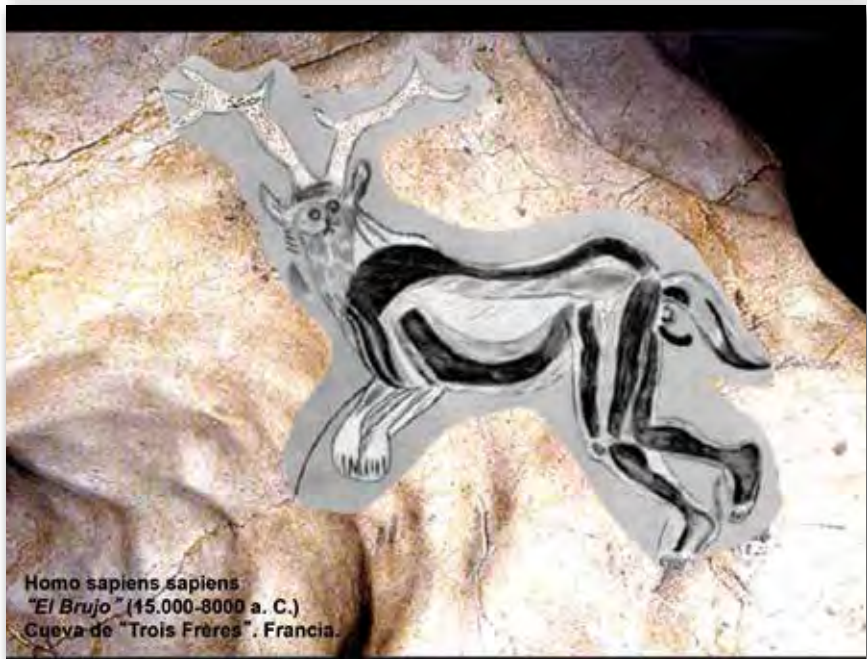


30

31



32



*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**

**Ilmo. Sr. D. Carlos Ferrándiz Araujo**  
Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**Discurso de recepción**

**‘Las Revistas de Higiene en la Región de Murcia  
(1904-1906)’**

**D. Cayetano Pérez Gómez**  
Doctor en Farmacia

5 de marzo de 2018



# Discurso de presentación

## del Dr. Cayetano Pérez Gómez

✿ Carlos Ferrándiz Araujo ✿

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

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia se complace en recibir hoy en su seno, como académico correspondiente, a un farmacéutico, a un farmacéutico humanista, al Dr. Cayetano Pérez Gómez, fiel devoto de nuestra Institución como lo demuestran sus múltiples trabajos de investigación histórica sobre los profesionales de su disciplina con sillón en la misma, o el excelente estudio sobre la Corporación en la Edad de Plata a través de las publicaciones médicas murcianas, que constituyó su tesis doctoral (2011) calificada con sobresaliente *cum laude*.

Cayetano Pérez es licenciado en Farmacia por la Universidad de Granada (1981), especialista en Análisis Clínicos (1989), así como en Análisis y Control de medicamentos y drogas (2003). Es titular de Oficina de Farmacia en El Puerto de Mazarrón.

Ha sido director del Laboratorio de Análisis Clínicos y Microbiológicos "Pérez Pardo" (1983-2006), director farmacéutico y jefe de control de calidad en la Industria Farmacéutica Nacional (1985-1988) e investigador en los Departamentos de Microbiología, Fisiología y Ciencias Sociosanitarias en la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Ha participado y colaborado en distintos proyectos de investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, del CEBAS y de los Departamentos de Química Orgánica y Botánica de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia.

Es autor de dos libros científicos y de cua-



D. Carlos Ferrándiz Araujo, durante la lectura del discurso de presentación de D. Cayetano Pérez Gómez.

tro capítulos de otras obras del Departamento de Ciencias Sociosanitarias de la misma Universidad, así como de diferentes artículos de diversas revistas médicas.

Pero donde su producción es más extensa es en trabajos, ponencias y comunicaciones a Congresos y a Jornadas Científicas. Igualmente en su faceta de divulgación del conocimiento de las Ciencias Médicas cuyas aportaciones superan el centenar, además de promocionarlas a través de su página personal en Internet.

Todo ello es fruto, por otro lado, de su gran constancia y perseverancia ante cualquier reto o meta propuesta, como lo fue el aprendizaje del idioma inglés en Dublín y Londres, la

perfección de su afición a la fotografía con la obtención de varios galardones, destacando en este otro perfil también su bonhomía reconocida por todos cuantos tenemos la suerte de tratarle.

El gran bagaje cultural del autor y su denso y multidisciplinar contenido profesional le lleva a presentarnos como tema del discurso de recepción: *Las Revistas de Higiene en la Región de Murcia (1904-1906)*, fuentes impresas que consideramos indispensables para la investigación en historiografía médica y de la que tantos estudios hemos aportado por nuestra parte al panorama regional.

Éste, junto a otros constituyen repertorios bibliográficos considerados por muchos hasta hace poco como algo inútil y carente de sentido, ignorando que son uno de los instrumentos irremplazables que utilizan los profesionales de una especialidad médica y que también debe usar cualquier amateur que desee obtener una mínima rigurosidad.

Se trata el discurso del Dr. Pérez Gómez de un estudio y análisis bibliométrico de la *Revista Popular de Higiene*, de Cartagena, con una pervivencia de tres años (1904-1906), y de *Lectura Popular de Higiene*, de Murcia, de sólo un año de duración (1905), ambas de difusión gratuita y destinadas especialmente a las clases más menesterosas, enriquecidas con contenidos de materias higiénicas, con la finalidad de educar sanitariamente a los habitantes de la Región, con un claro sentido de difusión de medidas conducentes a disminuir las altas cifras de morbilidad y mortalidad intentando situar a ambas ciudades entre las poblaciones más adelantadas al respecto, pretendiendo el progreso y el bienestar de sus gentes a través de la aplicación de la higiene pública y privada relacionadas con el urbanismo y la sociedad.

Una de las características fundamentales de la Medicina Contemporánea fue durante los siglos XIX y XX, el paso a primer plano de la higiene pública.

En toda Europa se implantó un modelo centralizado de organización sanitaria que en

España se reflejó en la famosa Ley de Sanidad de 1855, que permaneció vigente hasta su actualización por la Instrucción General de Sanidad de 1904.

La institucionalización de la estadística demográfico-sanitaria, en el siglo XIX, hizo posible la conversión de la higiene pública en una disciplina con sólido fundamento científico. La cimentación de la higiene pública en la investigación experimental fue consecuencia directa de la aplicación a la nueva disciplina de los supuestos de la “medicina de laboratorio”. Y la microbiología se convirtió en base científica de primera mano de la higiene pública quedando las ciencias sociales en segundo término, aunque ambas se complementaban necesariamente, pues, como afirmaba Grotjahn (1904): “la higiene pública no podía limitarse sólo al análisis de los fenómenos físicos, químicos y biológicos con los recursos de las ciencias de la naturaleza, sino que debía aprovechar los de las ciencias sociales para estudiar detenidamente las repercusiones de las condiciones económicas y culturales y, del ambiente social en el que los hombres nacen, viven, trabajan y disfrutan, se reproducen y mueren”. Así la higiene pública se convierte en higiene social constituyendo –como decíamos al principio– un área característica de la Medicina Moderna.

Por otro lado, la Región de Murcia, sin Facultad de Medicina, sustentaba sus conocimientos médico-higiénicos en dos instituciones preclaras: la Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena y la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. De ellas proceden, como académicos de número –y que también fueron presidentes respectivamente–, los directores de las dos publicaciones: Leopoldo Cándido Alejandro (1850-1919), de la de Cartagena; y Laureano Albaladejo Cerdán (1861-1948), de la de Murcia. Ambos realizaron una labor ingente en pro de la higiene en parcelas como: saneamiento, alcantarillado, dotación de aguas bebibles, creación de servicios sanitarios y de higiene... siendo el primero el introductor en España de la sueroterapia antídiférica hospitalaria.



Dichas publicaciones periódicas, de aparición mensual, estructuradas en secciones de morfologías similares, se enmarcan en el “período de consolidación y desarrollo” del periodismo médico acontecido entre los años 1869-1918, señalado por mis maestros los profesores José María López Piñero y M<sup>a</sup> Luz Terrada Ferrándis, etapa caracterizada por la recuperación de la medicina española.

El Dr. Cayetano Pérez Gómez, otro gran divulgador científico en la sociedad del conocimiento inseparable de su trayectoria histórica, -como los directores de las publicaciones periódicas reseñadas-, hace con su discurso una aportación realmente valiosa al acervo historiográfico médico de la Región de Murcia.

En nombre de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, por delegación del Presidente y todos los Académicos de Número, te recibo con júbilo esperando continúes tu labor de éxitos, ahora y en adelante, desde esta Corporación bicentenaria, pero tan moderna a la vez. Bienvenido seas.





# Las Revistas de Higiene en la Región de Murcia (1904-1906)

✿ Cayetano Pérez Gómez ✿  
Doctor en Farmacia

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia,  
Excmas Autoridades,  
Ilustrísimos Sres. Académicos,  
Señoras, Señores,  
Amigos y Compañeros*

Es un gran honor pertenecer a una Institución científica, interesada celosamente en el cultivo de las ciencias de la salud, como es ésta Real Academia. Audazmente custodiada con éxito a través de tantos años, con la magistral dedicación y entusiasmo que sus miembros demostraron y transmitieron aun con arriesgo de sus vidas, tras las alarmas sanitarias que fustigaron el pasado de Murcia. Tuve la gran oportunidad de conocer a esos “*locos científicos murcianos*” como doctoran-

do. Me ilustré con sus enseñanzas ante tan devastadoras epidemias, admiré su proceder cuando cualquier solución parecía imposible. Nunca mostraron síntoma de flaqueza y no en pocas ocasiones sus sillones académicos, lamentablemente, lucieron crespón negro en señal de luto. Confieso mi entusiasmo ante su sorprendente ingenio, ojalá sean un modelo a imitar por generaciones futuras, adelantándose a las incertidumbres sanitarias venideras. Espero estar a la altura de cuantas tareas tenga a bien encomendar esta docta corporación médica. Deseo profundamente poder satisfacer las expectativas de la clase profesional a la que represento.

Agradezco al Excmo. Sr. Dr. D. Carlos Ferrándiz Araujo, mi mentor en el evento, sus



De izquierda a derecha: D. Cayetano Pérez Gómez, D. Carlos Ferrándiz Araujo, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D. Ginés Madrid García.

amables elogios de presentación, su atención y magnífica acogida, demostrada siempre y cada vez que me empeñé en él.

Quizás, sea osado al utilizar unas esplendidas pinturas de D. Pedro Pérez Casanova, afamado y conocido autor de la Región. Espero embellecer, exaltar y esclarecer en lo posible mi disertación.

*“Muchos son los tesoros murcianos, escondidos, olvidados y obviamente desconocidos en nuestras bibliotecas, archivos y museos. Solo la tenacidad y el esfuerzo investigador harán posible su revelación y disfrute del pueblo. Mi aportación hoy sea recuperar unos viejos y abandonados manuscritos, en aras a despertar su interés por el enigmático pasado sanitario de nuestra Región, lejos de aburrir con ello. Mostraré dos inéditas revistas del periodismo médico murciano de primer tercio del siglo XX, que por desconocidas razones, fueron omitidas hasta por ilustres historiadores. Probaré, que a través de la higiene buscaron una revolucionaria forma de progreso, riqueza y bienestar social en nuestra población”.*

## I. Introducción

El higienismo, fue una corriente de pensamiento científico desarrollada en las ciencias médicas. Surgió en la Europa progresista de finales del siglo XVIII. Promovida por médicos, en ella se culpó al medio ambiente y a las condiciones sociales, como responsables de las enfermedades. Su principal objetivo fue proponer medidas higiénico-sociales para mejorar la salud y la urbanidad en las ciudades industrializadas<sup>1</sup>.

1. Urteaga, L. Higienismo y Ambientalismo en la Medicina Decimonónica. Departamento de Geografía. Universidad de Barcelona. *Dynamis. Acta Hispánica ad Medicinae Scientiarumque Historiam Illustrandam*. Vol 5-6, 1985-1986, pp. 417-425 ISSN: 0211-9536. <http://www.divulgameteo.es/ampliab/4/555/Higienismo-y-ambientalismo-en-la-medicina-decimononica.html> (1/11/2017).

A los higienistas les preocupaba la salud pública: mostraban gran interés por conocer el origen y los mecanismos de acción de las enfermedades endémicas y epidémicas. Los estudios de la higiene se centraron en la confección de topografías médicas (proyectos empíricos urbanos, pioneros con iniciativas teóricas de análisis, que relacionaran a la persona con el medio ambiente) y en las mejoras de salud pública, concebidas como soluciones ambientales (desección de pantanos, conducción de aguas urbanas, etc.<sup>2</sup>).

El movimiento higienista se inició en España, en 1847. Introducido por los exiliados políticos, su difusión e institucionalización data de finales del siglo XIX y principios del XX. Su extensión a la educación se debió a la Institución de Libre Enseñanza (1876), con personajes próximos a ella y relacionados con el Museo Pedagógico Nacional, como Giner de los Ríos, B. Cossío, Ricardo Rubio, Luis Simarro, y P. Alcántara;<sup>3</sup> quienes impulsaron la modernización y europeización de la educación española. La creación en 1900 del Ministerio de Instrucción Pública y Bellas Artes, facilitaría los ideales renovadores y reformistas de la Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas,<sup>4</sup> creada por un ministro nacido en la Región de Murcia,

2. Pacho Fernández, MJ. El reto de la higienización y el progreso técnico al servicio de la construcción de viviendas salubres (siglos XIX-XX) *Actas VI Congreso Nacional de Historia de la Construcción*, Valencia 21-24 Octubre 2009, Eds. Huertas S, Marín R, Soler R, Zaragoza, A. Madrid: Instituto Juan de Herrera, 2009. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/autor?codigo=523923> (1/11/2017).

3. Lahoz Abad, P. Higiene y arquitectura escolar en la España contemporánea (1838-1936). *Revista de educación*, ISSN 0034-8082, N° 298, 1992, págs. 89-118. [http://www.mecd.gob.es/revista-de-educacion/numeros-revista-educacion/numeros-antiores/2007/re2007/re2007\\_8.html](http://www.mecd.gob.es/revista-de-educacion/numeros-revista-educacion/numeros-antiores/2007/re2007/re2007_8.html) (17/2/2017).

4. Moreno Martínez, PL. Los pensionados de la Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas (JAE) y la Higiene Escolar. *Revista de Educación*, n° extraordinario 2007, pp. 167-190. [http://www.mecd.gob.es/revista-de-educacion/numeros-revista-educacion/numeros-antiores/2007/re2007/re2007\\_8.html](http://www.mecd.gob.es/revista-de-educacion/numeros-revista-educacion/numeros-antiores/2007/re2007/re2007_8.html) (17/2/2016).

el liberal Amalio Gimeno<sup>5, 6</sup>, entre sus fines, constaba incrementar la calidad de la Instrucción Pública y entre sus objetivos, destacaba la formación científica y pedagógica del personal docente español, mediante un sistema de pensiones en el extranjero.

Las consecuencias de la Revolución Industrial incrementarían el interés por la salud del trabajador. Al ser humana la fuerza de trabajo requería de su control o disminuiría su potencia, y consecuentemente su rentabilidad. El obrero precisaba concentrarse alrededor de los centros productivos y comerciales, generando un exceso de densidades humanas en urbes excesivamente explotadas, mal alimentadas, de viviendas insalubres...Facilitando las infecciones epidémicas y pandémicas<sup>7</sup>:

Los médicos e higienistas intentaron concienciar a los poderes públicos y a los patronos, de las razones para invertir en las mejoras de las clases más desfavorecidas socialmente. Méndez Álvaro (1806-1883) aseguraba al gobierno que la higiene no solo mejoraría la salud poblacional, sino que evitaría desordenes sociales, revueltas políticas, retraso económico; y por ende, incrementarían la productividad laboral. Mateo Seoane (1791-1870) indicó el vínculo esencial entre la Medicina y la Política, e hizo ver que en la Europa moderna la estadística médica corregiría grandes índices de mortalidad y morbilidad. Igualmente, destacaba Seoane, la gran importancia social de la mujer en la reproducción y en la educación infantil. La higiene fue considerada en las escuelas materia para formar hábitos de

conducta escolar y familiar. Hauser, (1832-1925) argumentaba la necesidad de innovar estatalmente la sanidad, mostraba los grandes descensos en mortalidad y morbilidad surgidos en París, Londres y Berlín, tras las mejoras económicas realizadas en salud. Había que persuadir a los poderes públicos para invertir en bienestar poblacional, lo que obligaba otorgar un valor económico a la salud. Se fijaron las patologías sociales como alteraciones de orden político, económico y moral, que afectasen al estado de salud poblacional<sup>8</sup>.

La verdadera teoría higienista aplicada al estudio de la salubridad en núcleos urbanos y viviendas, no aparecería hasta bien entrado el siglo XIX. Primero, abordaría la problemática urbanística, o Higiene pública; posteriormente, actuaría sobre la triada higiénica de la vivienda (agua, luz y aire), o Higiene privada<sup>9</sup>.

España, a finales del siglo XIX y principios del XX sufría un lamentable retraso higiénico, social, cultural y económico, respecto a la Europa progresista. El Higienismo intentará resolver el problema socio-urbano, bajo la perspectiva de la sanidad, demostrando a los poderes públicos mejoras en la raza humana y en la economía del país. Sus instituciones oficiales consultivas fueron, La Sociedad Española de Higiene (1881) y la Academia de Higiene de Cataluña (1891). El Regeneracionismo favorecerá la labor del higienismo, intentará paliar el letargo científico-cultural español con la constitución de las instituciones antes mencionadas. Mi hipótesis, defiende que ambos movimientos en perfecta armonía, se complementarán e impulsarán la moderni-

5. Pérez Gómez, C. Academia de Medicina y Cirugía de Murcia a través del periodismo médico murciano (1907-1933). {Tesis doctoral}. Murcia: Universidad de Murcia; 2011. p. 16-20.

6. Pérez Gómez, C. Academia de Medicina y Revistas Médicas en Murcia (1907-1933). Alemania: Editorial académica española; 2012. p. 30-34.

7. Viñao Frago, A. Higiene, salud y educación en su perspectiva histórica Departamento de Teoría e Historia de la Educación. Universidad de Murcia. Educar Curitiva 2010; (36): 181-213.

<http://revistas.um.es/areas/article/view/144631> (1/1/2017).

8. Quintanas, A. Higienismo y Medicina Social: poderes de normalización y formas de sujeción de las clases sociales. Isegoria. Revista de Filosofía Moral y Política 2011; (44): 273-284. ISSN: 1130-2097.

<http://isegoria.revistas.csic.es/index.php/isegoria/article/viewArticle/730> (1/11/2017).

9. Rodríguez Ocaña E, Menéndez Navarro A. Salud, trabajo y Medicina en la España del siglo XX. La higiene industrial en el contexto antiintervencionista.

[http://www.ugr.es/~amenende/publicaciones/APRL\\_02.pdf](http://www.ugr.es/~amenende/publicaciones/APRL_02.pdf) (1/1/2017).

zación e incorporación de España al progreso europeo.

Los higienistas de finales del siglo XIX y principios del XX, aseguraban, que:

- España presentaba un escaso crecimiento poblacional, dadas sus altas tasas de natalidad y mortalidad (infantil) por enfermedades <evitables>, comparada con la mayoría de las naciones extranjeras, -expresaba G. de Membrillera.
- Nuestras autoridades eran conscientes de la carencia en fuentes sanitarias de información, lo que impedía buscar soluciones o calcular las consecuencias económicas de la enfermedad o la muerte, -manifestaba Martín Salazar, responsable de la sanidad española de inicios del siglo XX.

Nuestra descuidada higiene y salubridad casi carente de abastecimiento de aguas y alcantarillados, con hambre crónica poblacional agravada por el alcohol, con tan irresponsable e ignorante clase política. Originaba incultura e inmoralidad en nuestras gentes, con indiferencia por la higiene pública y privada, creando desigualdad social, degenerando en miseria y pauperismo. A pesar de las deficiencias y las soluciones higienistas de intensificar las campañas sanitarias, legislar la urbanidad, la alimentación y proteger la maternología en la infancia. Nuestras autoridades no reaccionaban o lo hacían lentamente y a destiempo, con escasas inversiones en sanidad e infraestructuras<sup>10</sup>.

Murcia, al igual que el resto de las regiones españolas, poseía una extremada mortalidad y bajas esperanzas de vida al ser cotejada con la moderna Europa. Deberá instaurar una eficaz

y urgente sanidad para prolongar la vida, para favorecer el progreso y crear riqueza nacional.

Tan precaria situación sanitaria sensibilizó a los profesionales de la salud, e hizo que se organizaran para luchar contra la enfermedad infecciosa, concienciando a su población de la importante necesidad de la higiene. El resultado será la creación de una institución social, con fines sanitarios, su Sociedad Higienizadora. Su objetivo fue crear cultura y hábitos en nuestra población, que incrementase la higiene social y el saneamiento urbano. Lo que implicará persuadir a gobernantes poco instruidos y no adelantados a los tiempos futuros, e indiferentes a la problemática regional.

Paralelamente, se fundaron en nuestra Región dos revistas de iniciativa médica sin ánimo comercial, con la finalidad de crear conciencia sanitaria entre nuestras gentes, en colaboración con la ya citada comunidad higiénica. El estudio de ambas, será el tema central de mi discurso.

## II. Revistas de Higiene en la Región de Murcia (1904-1906)

Analizaré dos revistas originarias de la Región de Murcia, creadas con carácter filántropo ò altruista y la elección de la higiene entre sus contenidos. Sus propósitos serán crear conciencia y formación sanitaria en los murcianos: la mas antigua, nació en la ciudad portuaria de Cartagena, en 1904, *Revista popular de Higiene*; un año después, se inauguraría otra en la capital, *Lectura popular de higiene*.

Ambas publicaciones pertenecen históricamente a la cuarta etapa del periodismo médico español, según la clasificación establecida por López Piñero y Terrada<sup>11</sup>. Etapa conocida, “*De Consolidación y Desarrollo*”, tuvo lugar en-

10. Bernabeu Maestre J, Galiana Sánchez ME. El higienismo ante la urban penalty y las causas del atraso sanitario español, 1881-1923. Universidad de Alicante. Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e historia de las Ciencias.

<http://rua.ua.es/dspace/handle/10045/20270> (1/11/2017).

11. López Piñero JM, Terrada L. Bibliografía médica hispánica, 1475-1950. Volumen IX: Bibliometría de las revistas, 1736-1950. Valencia: Instituto de estudios documentales e históricos sobre la ciencia. Universidad de Valencia-CSIC, 1991.

tre 1869 y 1918. Caracterizada por la recuperación de la medicina española.

En España, en esa época cristalizaron los patrones característicos del periodismo médico contemporáneo. Momento que aparece el periodismo médico murciano: nuestra Región figura catalogada entre las ciudades de tercer rango de edición, con la aparición de tres revistas; aunque los autores del estudio no mencionan sus nombres, como tampoco muchas de ellas han sido tenidas en cuenta al juzgar el contenido de la Tabla 1, donde muestro los resultados de mi investigación. El descuido en el estudio de L. Piñero-Terrada, fue no contabilizar nueve de las revistas, ni detallar los nombres de las doce existentes.

Tabla 1. Revistas de la Región de Murcia pertenecientes al Periodo "De Consolidación y Desarrollo", excluidas en el estudio de L. Piñero-Terrada.

Revistas murcianas	Lugar- Signatura
<i>La Unión de las Ciencias Médicas</i> (1881-1887?)	HM
<i>El Auxiliar de Farmacia</i> (1883-?)	
<i>Boletín Oficial del Colegio de Médicos de la Provincia de Murcia</i> (1900-?)	AMM 3H92
<i>Boletín Oficial de la Cruz Roja</i> (1901-?)	
<b>REVISTA POPULAR DE HIGIENE</b> (1904-1906)	AMM28D9(13)
<b>LECTURA POPULAR DE HIGIENE</b> (1905)	AMM22A9(6)
<i>El Sanatorio</i> (1905-1906)	BN
<i>Revista de Medicina y Farmacia</i> (1905-1912)	AMM25C15/16; 28D7(5)
<i>Gaceta Médica de Murcia</i> (1907-1916)	AMM26C5(1)
<i>Boletín del Patronato S. Fco. de Sales</i> (1915-?)	AMM3G26
<i>Murcia Médica</i> (1915-1918)	UM
<i>Revista de Medicina de Cartagena</i> (1917-1918)	

#### Claves de Fondos:

- AMM: Archivo Municipal de Murcia.  
 BN: Biblioteca Nacional.  
 HM: Hemerotecas de Murcia y Cartagena.  
 UM: Universidad de Murcia

*Revista Popular de Higiene y Lectura Popular de Higiene*, representan la fugaz y parca aportación de la medicina murciana a las corrientes internacionales higienistas, en defensa de la medicina social y urbana, liderada en España por el santanderino Dr. José García del Moral.

#### Las revistas:

##### Revista Popular de Higiene (Cartagena, 1904-1906)



Foto 1. Leopoldo Cándido Alexandre

#### Su dirección:

Leopoldo Cándido Alexandre (Foto 1) fue el fundador y director, durante los supuestos tres años<sup>12</sup> de pervivencia de Revista Popular

12. Su difusión era mensual y nuestro primer ejemplar conocido es el nº 4 del mes de julio, su inicio debió ser tres meses antes, en abril de 1904; igual ocurre con su final, el último fascículo de la colección es el nº 28 aparecido en julio del 1906, supuestamente terminaría su edición con el año, dado el alto rigor del informativo, en diciembre de 1906. Lo que situúa a la revista operativa entre abril de 1904 y diciembre de 1906.

de Higiene, contaba con la experiencia de haber dirigido la primera publicación periódica sanitaria de nuestra Región, La unión de las Ciencias Médicas (1881-1887),<sup>13</sup> igualmente, dirigió Estadística Sanitaria (1901-1922). También fundó un periódico local, La Fusión (1884).

Cándido Alexandre nació en Segovia, el 27 de octubre de 1850. Inició sus estudios de medicina en Santiago de Compostela; finalizó éstos, en la Universidad Complutense de Madrid, en 1870.

Su primer destino profesional fue, Médico Titular de Málaga, en 1871, durante un breve periodo de tiempo; en 1873, se trasladó a Cartagena como Médico Titular Interino. En 1877, es nombrado Médico Titular del Primer Distrito de Cartagena. Su vida profesional, en progresivo ascenso, quedó vinculada al Ayuntamiento de la ciudad costera; además, al ejercicio de la medicina en su laboratorio privado. En 1881, se implicó en política como concejal y después alcalde de la ciudad (1883, 1886-1888). Fue Subdelegado de Medicina, Diputado Provincial y Vicepresidente de la Diputación Provincial de Murcia. Desde 1885, Inspector Médico de Higiene Municipal. Posteriormente, sería designado Director del Servicio Municipal de Higiene y Salubridad, desde su creación en 1891 y hasta su muerte.

Fue D. Leopoldo, autor del florecimiento sanitario de Cartagena. Desarrolló una labor estructurada y complementaria a nivel institucional, asistencial y social:

Su mejor reseña institucional sería la defensa que hizo ante el Ministerio de la Guerra, para lograr el derribo de la muralla de la ciudad y la declaración de insalubridad pública en la zona del Almarjal (1886-1888):

La muralla construida por Carlos III, oprimía la ciudad e impedía un lógico trazado urbanístico, lo que obligaba a aglomeraciones que infringían las leyes higiénicas, sus habitantes malvivían en deplorables moradas. Persuadió al ministro al manifestar que la muralla no aseguraba la defensa de la ciudad, según el moderno arte de la guerra de entonces; la propuesta generó gran polémica en 1887. La otra petición, manifestaba que la ciudad era de las más expuestas de España a las enfermedades infecciosas. Por sus humedales, el paludismo endémico solo podría ser erradicado con el drenaje de la zona pantanosa de la parte norte de la ciudad, logro realizado a través de la Academia Médico-Farmacéutica. Su saneamiento integral, solo se conseguiría eliminando la muralla y desecando su lamentable Almarjal.

Como alcalde, (1883-1884) mejoró la higiene de la cárcel, al conocer las caóticas condiciones en su ejercicio como médico de presidio, desde 1880. Como concejal, trabajó con la Junta Municipal de Sanidad para la creación del padrón de pobres, vital para generar un adecuado servicio de Beneficencia Municipal. Fue promotor de la vacunación contra la viruela. Como vicepresidente de la Diputación Provincial de Murcia, (1888) diseñó un plan de reformas para el Hospital Provincial de la capital, donde destacaba la creación del pabellón de dementes.

Asistencialmente, a través de la dirección, durante tres décadas del Servicio Municipal de Higiene y Salubridad, creado en respuesta del Ayuntamiento de Cartagena ante el insalubre estado de la ciudad, para reorganizar los servicios municipales, coordinados ahora por un mismo responsable, optimizando sus recursos y con un doble objetivo: la prevención de enfermedades evitables y la mejora de medidas higiénicas en las infecciones imposibles de erradicar. Desde su constitución, englobó el servicio de policía, el laboratorio

13. Ferrándiz Araujo, C. Conferencia: La Real Academia de Medicina de Cartagena: Aspectos institucionales y bibliométricos a través de su órgano oficial "La Unión de las Ciencias Médicas". Murcia: Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia; 1994.



municipal, la desinfección, el centro de vacunación, el servicio de higiene de prostitución y la estadística sanitaria. Tan ingeniosa reorganización de todos los servicios sanitarios municipales bajo una única dirección, fue pionera en España y reconocida en el IX Congreso Internacional de Higiene y Demografía (1898), e impresa como guía para otros municipios españoles. La Gaceta de la Administración Local resaltó la organización sanitaria del Ayuntamiento de Cartagena, digna de estudio y modelo de ejemplo para otras poblaciones. Como reconocimiento a la eficaz organización del servicio, la Academia de Higiene de Cataluña, le nombró socio de mérito; y la Dirección General de Sanidad, le otorgó su diploma de honor (1901).

A su labor realizada en el Servicio Municipal de Higiene, habría que añadir la asistencia prestada altruistamente como médico de la casa de la Misericordia. En 1898, creó un laboratorio de bacteriología y un centro general de vacunación, donde evitó mediante el suero antirrábico, el desarrollo de la hidrofobia en la enfermedad tras mordedura de can, e hizo que Cartagena fuese tras Madrid y Barcelona, la tercera ciudad española en disponer la sueroterapia antirrábica.

Su mayor proeza, y así constará por siempre en los anales de la historia de la Medicina Occidental de Cartagena, fue la creación de una clínica especial para luchar contra la difteria en el hospital de la Caridad, logró ser pionera española en el uso del “suero equino antidiftérico de Ferrán” con éxito y repercusión internacional. Cartagena sería la primera ciudad española en administrar hospitalariamente el suero antidiftérico.

Destacaron sus publicaciones científico-higiénicas, antes citadas, en la lucha del cólera, paludismo, difteria y tuberculosis.

Posiblemente, Cándido Alexandre sea la mejor representación de la corriente regeneracionista médica en Cartagena. Con interés más allá de modernizar las estructuras sanitarias y asistenciales de su ciudad. Compartió postulados con el entonces, Director General de

Sanidad, Ángel Pulido Fernández, quien consideraba la educación sanitaria de la población como fuente y mejora de salud y progreso. La presente revista, costeada en parte por él<sup>14</sup>, supuso la mejor lucha contra el peor enemigo del avance científico, la ignorancia del vulgo.

### La publicación:

Revista popular de Higiene (Foto 2) se presenta estructurada en secciones. Destacan: Originales (nunca identificada como tal) Comunicados de la Dirección, Bibliografía, Variedades, Advertencias, Información del Servicio de Higiene y Salubridad del Ayuntamiento, Publicaciones Recibidas, Noticias, Liga Antituberculosa. Puede faltar alguna de las secciones.



Foto 2. Revista popular de Higiene 1904: 1 (1).

Su Comité de redacción estaba formado por los doctores, Carlos Laplaza, José Pastor, Ángel Avilés, Emilio Lozano, Gonzalo Robles<sup>15</sup> y Luis Romero. El equipo de redactores aparece por primera vez en el ejemplar n.º.11, en febrero de 1905, nuevamente está ausente en los fascículos 20-22.

Aunque no representaba institución alguna,

14. Afirmación realizada en: Pérez Adán, L.M. 125 años de Historia; El Laboratorio Municipal de Cartagena. Cartagena: Laboratorio Municipal de Cartagena; 2016. No existen pruebas que den credibilidad y sostengan tal afirmación, no figura entre los protectores personales, ni los ejemplares de la revista informan al respecto.

15. Gonzalo Robles Fernández fue un destacado colaborador farmacéutico de la revista cartagenera, como se demostrará en este estudio.

sí gozaba de la protección del El Círculo Liberal Dinástico, El Ateneo Mercantil e Industrial y El Centro del Ejército y La Armada, que figuran por primera vez en su segundo año de publicación (ejemplar de julio, nº. 16). En el número 20, aparecen nuevamente sus protectores ampliados al Ayuntamiento de la ciudad de Cartagena, El Círculo Liberal-Democrático, El Círculo Liberal-Conservador, La Sociedad Económica de Amigos del País y La Comandancia de Carabineros. Igualmente se suman a la protección personal, D. Pedro Jorquera y D. Eduardo Chalud. En el número 26, en Mayo de 1906, se incorporan como sociedades protectoras, El Casino de Cartagena y La Empresa del Tranvía de Cartagena a La Unión; e individualmente, D. Máximo de Lamo. En los fascículos 27 y 28, desaparece el Círculo Liberal Democrático como patrocinador.

Durante la difusión de su publicación hubieron cambios en su sede administrativa: hasta el mes de julio de 1904, se localizaba en Beatas 9, 2º; en el mes de agosto de igual año, correspondiente al fascículo nº 5, su redacción operó desde la c/Muralla del Mar, 85. Su impresión fue obra de J. Requena.

### Objetivo de la revista:

El informativo se proclama como un manual de higiene, dedicado al pueblo de Cartagena<sup>16</sup> sin diferencias de estatus social. Sus únicos ideales eran desmitificar tabúes populares y difundir la profilaxis básica: despertar el interés de sus habitantes por la higiene y estimular la lectura en temas de salud, para mejorar la calidad de la vida humana<sup>17</sup>.

16. "... Revista Popular de Higiene consagrada en absoluto al pueblo, sin mas ideales que el de la difusión de los conocimientos tan necesarios para él...", "...periódico, ... de Cartagena y que á ella por entero consagra sus energías y su voluntad inquebrantable", ... La dirección. Protegednos. Revista popular de Higiene 1905, 2 (12): 1.

17. "... difundir entre las clases diversas de la sociedad el conocimiento de aquellas cuestiones de Higiene que más le interesan -y son muchas por cierto- estimulando la afición á esta clase de lecturas hoy por hoy absolutamente necesarias en la vida de los pueblos". La redacción. Vida nueva. Revista popular de higiene 1905; 2 (11): 1.

Aunque fue capaz de interesar al mundo médico, no era exclusiva de éste. Por ello, manifestó que operaba en beneficio de todos y para todos<sup>18</sup>. El entusiasmo de sus lectores alentó a su directiva para aumentar su tirada y el número de sus contenidos,<sup>19</sup> al objeto de ganar adeptos e incrementar su materia. Por lo que solicitó el mecenazgo de su Ayuntamiento, a tal fin<sup>20</sup>.

### Descripción de la revista:

#### Portadas:



Foto 3. Revista popular de Higiene 1905: 2 (21).

Resalta en tipo de letra y tamaño, su título (Foto 3.); sobre éste identifica el ejemplar: año de la revista, lugar de publicación mes- año y número del fascículo. Bajo el nombre, a tamaño más reducido, confirma su gratuidad. La siguiente línea detalla la dirección (izquierda) y su redacción-administración (derecha); separados centralmente por el escudo de la ciudad. El resto de la portada, durante su primer año, está destinado a la publicidad salvo casos donde ofrece educación sanitaria, en medidas

18. "... tan leído y tan solicitado, tanto por la clase médica como por el público en general." La dirección. Un año más. Revista popular de higiene 1906; 3 (22): 1.

19. "... Revista Popular de Higiene se aumentaría: su difusión sería mas grande; aumentaríamos el número de sus páginas y con ellas la cantidad de doctrina, siendo el beneficio de todos y para todos." La dirección: Protegednos. Revista popular de higiene 1905; 2 (12): 1.

20. "...insistimos ... en solicitar el apoyo moral y material de Cartagena a favor de nuestra modesta publicación; esta obra de Higiene, es y debe ser obra de todos, como lo es para todos según repetidas veces hemos dicho dede estas columnas." La redacción. Insistimos. Revista popular de higiene 1905; 2 (13): 1.

profilácticas de tuberculosis (ejemplares 4 y 10). Desde los fascículos 11-14, bajo el mencionado blasón, aparece detallado su equipo de redacción seguido del sumario, que hasta el ejemplar 10 figuraba en la primera página. En el ejemplar 16, el comité redactor comparte su espacio: se limita al lado derecho y cede la zona izquierda a sus protectores; bajo ellos, aparece manuscrito el nombre del donante. El sumario retorna definitivamente a la primera página en el ejemplar 16 y lo muestra el fascículo 18, en su página 8. Desde el fascículo 17-19, se omiten los protectores. Los números 20, 21 y 22, suprimen los redactores hasta el fascículo 24, que nuevamente dividen la zona. A partir del ejemplar 26 los redactores figuran debajo de los protectores. En la parte inferior de la portada, se observa un aviso de la dirección durante 1905 y 1906, excepto en los números 10 y 16, donde es sustituido por medidas higiénicas en el primero y publicidad en el segundo. Única portada publicitaria del II y III año de la revista.

#### Interiores:



Foto 4. Revista popular de Higiene 1904: 1 (4)

La primera página (Foto 4) nunca se numera, repite la información de la portada: identifica el ejemplar, destaca el título, el nombre del director y la dirección de su administración; separados por el mencionado emblema. La revista se difunde es-

crita a dos columnas de 61 líneas máximo cada una. Cuando el sumario lo muestra la primera página está localizado en la parte superior izquierda, bajo la directiva.

La publicidad generalmente es interior, a excepción de las portadas en los ejemplares 5, 6, 8, 9 y 16. Se presenta sin numerar las hojas que las contienen, expuesta siempre antes y después de la información, nunca entremezclada. Los publicistas no ocupan lugares fijos, con posterioridad aparecerá un intento de orden, aun sin llegar a un rigor extremo. Se aceptaba todo tipo de productos y negocios: consultas, droguerías, bancos, laboratorios farmacéuticos, quesos, gafas y lentes, sanatorios, fábricas, seguros, sastrerías, ebanistas, bodegas, efectos navales, talleres etc.

La Tabla 2. Ofrece una selección de la publicidad más frecuente y destacada del informativo sanitario cartagenero.

Tabla. 2. Publicidad en Revista Popular de Higiene.

Objeto Publicitario	Medida (cm)
R. Stengre: Hemoglobina y Jbe. Antiferino	19,9 x 18,3
Instituto Brown-Sequard de organoterapia	19,9 x 6,2
Laboratorio Bacteriológico del Dr. Cándido	19,9 x 9,8
Gran Balneario "San Pedro del Mar"	19,9 x 8,8
Irrigador Cándido y Robles	19,9 x 6,0
El almidón Remy	20,2 x 5,1
Hotel-Balneario La Encarnación	20,2 x 8,5
Mediana de Aragón	20,2 x 4,3
La Víticola Moderna	20,2 x 5,6
Sociedad General de Industria y Comercio	20,2 x 5,5

Errores de impresión de ejemplares

Se detecta un error en el fascículo nú-

mero 9, de 1904 (nº 8-sic), el bibliotecario ha rectificado, a mano alzada, el segundo ejemplar nº 8 del mes de diciembre.

### Colección de Estudio:

La colección de Revista Popular de Higiene (Fotos 5 y 6), sometida a estudio, ha sido localizada en el Archivo Municipal de Murcia. Procede de la donación de D. José Alegría Meseguer (Murcia), se ha dispuesto durante toda la investigación de una versión digitalizada, "Proyecto Carmesí del Archivo Digital" de Murcia: <http://www.archivodemurcia.es/fondosDig.aspx?nmenu=2&s>



Foto 5. Carpeta de conservación



Foto 6. Carpeta de la Colección (frontal). Archivo Municipal de Murcia

Tabla 3. Colección de Revista Popular de Higiene (1904-1906). Archivo Municipal de Murcia.

Años	Fascículos	Localizados	Faltas	Material
1904	1-9	4-6, 8, 9	1-3, 7	55,5%
1905	10-21	10-14, 16-21	15	91,6%
1906	22-33	22, 24-28	23, 29-33	50,0%
3 Años	33 Fas.	22 Loc.	11 Faltas	66,6%

Abreviaturas: Fascículos (Originales emitidos por la revista),

Localizados (Números de la colección de estudio), Faltas (Ejemplares desconocidos), Material (Porcentaje del material de estudio respecto al existente).

La revista, hipotéticamente, (faltan los primeros y últimos fascículos) publicó entre abril de 1904 y diciembre de 1906, lo que supone un total de 33 originales. La colección murciana consta de 22 ejemplares y hasta la fecha no tengo conocimiento de las 11 ausencias. Mi material de trabajo representa el 66,6% del total de la revista. El año más indocumentado de la publicación es 1906, con un desconocimiento del 50% de su producción; por el contrario, cuento con el 91,6% de la información publicada en 1905.



Foto 7. Colección Originales de la revista.

Los originales (Foto 7) se encuentran encuadernados con la referencia: Signatura. 28-D-9 (13), con unas dimensiones de 32 cm. Forman parte de una colección conjunta de 25 documentos, archivados como 28-D-9 (1-25), solo el primero de los documentos de la colección conservada guarda relación con materias médicas, La Unión de las ciencias médicas (1881), mencionada anteriormente y estudiada por el Dr. Ferrándiz Araujo. Cada ejemplar presenta distinta coloración, destacan las tonalidades azul claro, beig, naranja, rojo, azul oscuro etc. El estado de conservación de la revista es crítico: algunos bordes

están desechos, hojas agujereadas, picadas e incluso reparadas, etc. por ello, el Ayuntamiento tiene tales documentos fuera del uso público, ofreciendo su versión digitalizada. He de expresar mi agradecimiento al Archivo Municipal murciano por permitirme ver y fotografiar los auténticos ejemplares para poder ofrecerles una prueba visual con imágenes originales e inéditas de tan valioso y custodiado material.

### Análisis estadístico de la revista:

Tabla 4. Producción de Revista Popular de Higiene durante su actividad.

Años	Publicaciones	Pag./ Pub	Trabajos	Autores
1904	15	1,7	12	10
1905	45	2,4	39	16
1906	23	2,3	19	14
	83	2,1	70	

Durante los 3 años de actividad de la revista, se difundieron 83 publicaciones<sup>21</sup> con 2,1 páginas de media por publicación, que generaron 70 trabajos.

El año de esplendor (en producción, participación y documentación) para la revista fue 1905, con la difusión de 45 publicaciones, que originaron 39 trabajos y colaboraron para ello 16 autores.

Estudio y análisis pormenorizado de cada año de la difusión del informativo médico.

### Estudio anual de la revista:

Tabla 5. Autores y Trabajos de Revista Popular de Higiene en 1904.

Autores	Trabajos	Fracc.	Autores	Trabajos
Robles, G.	3		Albaladejo, L.	1
Laplaza, C.	1	1/3	Pastor, J.	1

21. La extensión de algunos trabajos obligaba a la revista a su fraccionamiento, por ello no es sinónimo publicación y trabajo.

Autores	Trabajos	Fracc.	Autores	Trabajos
Lozano, E.	1	1/4	Bas, L.	1
Torrecillas, E.	1		Lorenzo, J.	1
Candido, L.	1		García del Moral	1

10 Autores han publicado 12 Trabajos

En 1904, la revista difunde 15 publicaciones<sup>22</sup> de 1,7 páginas de media por publicación, lo que originó 12 trabajos procedentes de 10 autores distintos.

Solo uno de los colaboradores publica más de una vez, G. Robles (3). La revista difundió trabajos fraccionados: C. Laplaza presentó uno de tres entregas<sup>23</sup> y E. Lozano posee otro en cuatro<sup>24</sup>; desgraciadamente no dispongo, ni obviamente contabilizo la primera entrega de ambos autores, por estar entre los ejemplares desconocidos. La colección murciana posee 2 entregas de C. Laplaza y 3 entregas de E. Lozano.

Tabla 6. Autores y producción de Revista Popular de Higiene en 1905.

Autores	Trabajos	Autores	Trabajos
Avilés, A.	7	Corral y Maira, M.	1
Romero, L.	5	Antigüedad, F. F1(3)	1
Laplaza, C. F1(3)	4	Torrecillas, E.	1
Lozano, E.	4	Cándido, L.	1
Robles, G.	4	Mega, JF.	1

22. Bibliografía ofrece en su fascículo 4 las experiencias clínico-higiénicas del Dr. García del Moral en la Beneficencia Municipal de Santander, bajo el nombre "Mi cuaderno de bitácora", escrito por Cándido Alexandre. Variedades del ejemplar 9 muestra la Biografía de García del Moral, escrita por el Dr. Carreras Sanchis.

23. En la colección es desconocida su primera entrega y en la tercera anuncia una continuación no localizada. Revista popular de higiene 1904; 1 (5): 2.

24. Igualmente es desconocida la primera entrega; sí parece concluir el trabajo, según expresa el autor. Revista popular de higiene 1904; 1 (9): 2.



Autores	Trabajos	Autores	Trabajos
Pastor, J.	4	Lasourge, P.	1
Arcos	2	Torres Mtez. JR. F1 (3,...)	1
Sarget, JM.	1	Nieto y Cami- no, L.	1

16 Autores han generado 39 Trabajos

En 1905, la revista emite 45 publicaciones<sup>25</sup> con 2,4 páginas de media por publicación, lo que generó 39 obras, con la participación de 16 autores. El autor más prolífico es Avilés (7), seguido de Romero (5). Los trabajos fraccionados pertenecen uno a F. Antigüedad y otro a C. Laplaza, ambos de tres entregas; el de JR. Torres Martínez, dada su abultada extensión, repartirá equitativamente sus 6 fracciones entre 1905 y 1906.

Tabla 7. Autores y obras de *Revista Popular de Higiene* en 1906.

Autores	Trabajos	Autores	Trabajos
Lozano, E.	3	Cándido, L.	1
Laplaza, C.	3	Arnau, P F(?)	1
Robles, G.	2	Mendoza, A.- Murillo, J.	1
Pastor, J.	2	Dorado, P.	1
Avilés, A.	2	Albaladejo, L.	1
Salvat, F. F(?)	1	Torres Mtez. JR. F1 (...6)	1
Romero, L.	1		

14 Autores han producido 19 Trabajos

En el último año de la revista (1906), se imprimen 23 publicaciones<sup>26</sup> de 2,3 páginas

25. Existe un pequeño desorden en los sumarios: se citan menos trabajos de los expuestos en los fascículos 11, 12 y 13. El trabajo de F. Antigüedad se presenta entremezclado creando confusión, no se anuncia su fraccionamiento. Se difunde dos Necrológicas, la del Dr. Juan Mínguez y Mayo (ejemplar 14) y la del Dr. Ángel Avalos (ejemplar 19). El número 18 presenta la Biografía del Dr. Tomás Maestre Pérez.

26. Recoge la Necrológica de José Esteve y Mora (fascículo 22).

de media por publicación, que originaron 19 trabajos de 14 autores distintos. Destacan a igualdad de trabajos (3), E. Lozano y C. Laplaza; les siguen con dos obras, G. Robles, J. Pastor y A. Avilés. Existe cooperación en una ocasión: comparten trabajo dos directivos del Instituto Alfonso XIII<sup>27</sup>, A. Mendoza, Jefe de la sección de Bacteriología y J. Murillo, Jefe de la sección de sueroterapia. El visto bueno del trabajo, lo avala el ilustre Dr. D. Santiago Ramón y Cajal. El estudio de P. Arnau se presentó fraccionado, sin determinar el número de entregas<sup>28</sup> (la colección consta de 2). Igualmente, faltan la primera y últimas entregas del trabajo de Salvat, si las hubo, la colección posee solo una continuación<sup>29</sup>. No contabilizo aquí el trabajo de Torres Martínez, son 3 entregas procedentes de una obra iniciada y contabilizada en 1905.

Tabla 8. Autores y trabajos (T) de *Revista Popular de Higiene* (1904-1906).

Autores	Trabajos	Autores	Trabajos
Robles, G.	9	Corral y Maira, M.	1
Avilés, A.	9	Mega, JF.	1
Lozano, E.	8	Lasourge, P.	1
Laplaza, C.	8	Salvat, F.	1
Pastor, J.	7	Torres, Martí- nez JR.	1
Romero, L.	6	Nieto-Camino	1
Cándido, L.	3	Dorado, P.	1
Albaladejo, L.	2	Mendoza y Murillo	1
Torrecillas, E.	2	Antigüedad, D.F.	1

27. Saiz Moreno, L. El Instituto Nacional de Higiene y La Escuela Nacional de Sanidad. Abolengo histórico y su proyección en el perfeccionamiento Sanitario. REV. SAN. HIG. PUB. 1976, (59): 1229-1241.

28. En la segunda entreda de P. Arnau se anuncia una continuación no localizada. Revista popular de higiene 1906; 3 (27): 4.

29. Revista popular de higiene 1906; 3 (24): 5.

Autores	Trabajos	Autores	Trabajos
Arcos	2	Lorenzo, J.	1
G. del Moral, J.	1	Sarget, JM.	1
Bas, L.	1	Arnau, P.	1

25 Autores con 70 Trabajos

Durante los casi tres años de la existencia de la Revista popular de higiene entre 1904 y 1906, se difundieron 83 publicaciones con 2,1 páginas de media, donde han participado 25 autores y generado 70 trabajos: destacan G. Robles y A. Avilés con 9 obras, seguidos de E. Lozano y C. Laplaza con 8 trabajos.

Mi rigor científico me exige a la vez que mi orgullo “boticario” me reclama, precisar sobre la figura de D. Gonzalo Robles Fernández, colaborador y destacado publicista en la revista que acabo de analizar. Fue el Dr. Robles ayudante farmacéutico del Laboratorio Químico Municipal, desde 1888 hasta su fallecimiento en 1913. Creado como respuesta a las demandas de la opinión pública sobre control y pureza de las sustancias alimentarias susceptibles de adulteración; además, ostentó la Subdirección del Servicio Municipal de Higiene y Salubridad. En 1903, participó en una expedición científica a los Laboratorios Municipales de Alicante, Valencia, Barcelona, Zaragoza y Madrid, formándose en tecnología e instrumental analítico, al objeto de inaugurar el Laboratorio Químico Municipal de Cartagena. Fue así mismo, Vocal electo de la Junta Municipal de Sanidad (1905-1909; 1913-1919), Vocal de la Junta del Colegio de Farmacéuticos de Cartagena y la Unión<sup>30</sup>.

30. Huertas Amorós, AJ. Salud pública y asistencia sanitaria en Cartagena durante el regeneracionismo (1895-1923). {Tesis doctoral}. Murcia: Universidad de Murcia; 2015.

## Lectura Popular de Higiene (Murcia, 1905)



Foto 8. Albaladejo Cerdán. Murcia Médica 1916: 2 (13).

Publicación mensual y gratuita. Nacida en la capital murciana, de efímera existencia, tan solo un año de actividad,<sup>31</sup> su sede estuvo localizada en la calle S. Antonio nº.3. Dirigida a educar y divulgar la higiene de nuestra población, sin representación institucional y estructurada en secciones.

### Dirección:

Fundada y dirigida por Laureano Albaladejo Cerdán, Foto 8. (Murcia, 1861- 1948), quien se inspiró y emuló a su homólogo de Cartagena en contenidos, estructura y presentación, dada la buena acogida de la portuaria.

Nació Albaladejo en Murcia, el 7 de octubre de 1861. Alumno interno por oposición de las Clínicas de S. Carlos (1884).<sup>32</sup> Se licenció en Medicina y Cirugía por la Universidad

31. En enero de 1906, en su sección de Noticias, se confirma el cese de la actividad de *Lectura popular de higiene* de Murcia y Santander, además del *Sanatorio* de Cartagena; e inicia su actividad *Revista popular de higiene* de Oviedo. Noticias. Revista popular de higiene 1906; 3 (22): 8.

32. Expediente de D. Laureano Albaladejo Cerdán: Ficha colegial. Archivo del Colegio Oficial de Médicos de Murcia: Expedientes de Médicos fallecidos. Expediente de D. Laureano Albaladejo Cerdán: Solicitud del 21 de octubre de 1899 para optar a la plaza de una vacante de académico de número publicada en el Boletín Oficial de la provincia. Fondos Dr. Pérez Mateos de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.



de Madrid, su tesis doctoral versó sobre “*La trichinosis en Murcia*.”<sup>33</sup> Nombrado por oposición, Médico de número del Hospital de S. Juan de Dios de la capital, con destino al departamento de dementes (1888).

Corresponsal de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. Como Académico de Número expuso el discurso “*Raquitismo, sus causas, patología y profilaxis*”.<sup>34</sup> Participó en la Sesión Inaugural de 1903, con “*El alcoholismo en el niño. Sus causas y sus efectos*”<sup>35</sup> y en la Sesión Inaugural de 1931, leyó “*Contribución al estudio de los estados hiper e hipo glucémicos*”,<sup>36</sup> autor de la memoria leída como secretario en la Sesión Inaugural de 1930.<sup>37</sup> En la revista *Murcia Médica*, publicó “*Tratamiento de las fiebres tíficas y paratíficas*.”<sup>38</sup> Presidió ésta, la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

Socio Residente de la Real Sociedad Económica de Amigos del País de la capital (1893). Trasladado al Hospital de S. Juan de Dios y encargado de la sección de Medicina (1894). Vocal y Presidente del Colegio de Médicos, vocal propietario de la Junta Provincial de Sanidad, vocal de la Junta Provincial de Propagandas y Organización del IX Congreso Internacional de Higiene y Demografía en 1898. Designado vocal propietario de la Comisión Mixta de Reclutamiento.

Propuesto por el Ministro de la Gobernación para la Cruz de Carlos III libre de gastos

(1897), por los servicios prestados como delegado del Gobernador Civil de la provincia, en el pueblo de Abanilla, durante la epidemia variolosa que diezmo tal municipio. Se le concedió, igualmente, la Cruz de la Beneficencia y la posibilidad de desempeñar el Decanato del Cuerpo de Facultativos. Fue vocal de la Junta Local de Prisiones (1899).

Como alcalde de Murcia,<sup>39</sup> sus compromisos ante la toma de posesión de su cargo, dadas sus aficiones y profesión, fueron las de atender preferentemente los servicios sanitarios e higiene (la traída del agua, el alcantarillado, el saneamiento del suelo para evitar enfermedades tan predominantes como el paludismo). Evitó la adulteración de alimentos en beneficio de la salud pública murciana; persiguió el intrusismo, la venta de medicamentos en tiendas de comestibles, el ejercicio médico de los barberos y las labores de errar, castrar y medicar animales fuera de la profesión veterinaria; dejó terminados casi dos Mercados. Aunque su verdadero logro para Murcia, el cual siempre perdurará en el recuerdo de sus gentes, sería la inauguración de la Universidad, el día 7 de octubre de 1915.

Actuó como colaborador de “*Levante Médico*”<sup>40</sup> (1928-1932), revista de Medicina, Cirugía y Especialidades; segunda época de Revista de Tisiología y Especialidades. D. Laureano falleció un 29 de enero de 1948, a la edad de 88 años.

## Descripción física de la revista:

### Objetivos de la revista:

Su dirección pretende con la creación del informativo (Foto 9.), mejorar las condiciones de salubridad de la capital, e inten-

33. Albaladejo, L. *La trichinosis en Murcia*. {Tesis de doctorado}. Madrid: Universidad Central; 1904. Nota: Manuscrito firmado en Murcia, 30 de octubre de 1903.

34. Albaladejo Cerdán, L. *Raquitismo, sus causas, patogenia y profilaxis*. Murcia: Imprenta El diario de Murcia; 1901.

35. Albaladejo Cerdán, L. *El alcoholismo en el niño. Sus causas y sus efectos*. Murcia: Tipografía El correo de Levante; 1903.

36. Albaladejo Cerdán, L. *Contribución al estudio de los estados hiper e hipo glucémicos*. *Estudios Médicos* 1931; 9 (95): 3-36.

37. Albaladejo Cerdán, L. *Memoria leída como secretario en la sesión inaugural de 1930*. *Estudios Médicos* 1930; 9 (85): 3-9.

38. Albaladejo L. *Tratamiento de las fiebres tífica y paratíficas*. *Murcia Médica* 1916; 2 (18): 477-482.

39. Cano Benavente, J. *Alcaldes de Murcia 1886/1939*. Murcia: Ayuntamiento de Murcia; 1985. p. 171-176.

40. López González J., Sáez Gómez JM. *El periodismo profesional y científico en las instituciones sanitarias murcianas*. En: Valera Candel, M. *Ciencia e Instituciones Científicas en la Región de Murcia (1750-1936)*. 1ª ed. Murcia: Fundación Séneca. Agencia Regional de Ciencia y Tecnología; 2005. p.p. 285-286.



Foto 9. Lectura Popular de Higiene 1905: 1 (1).

tar con ello disminuir su amenazante tasa de mortalidad, hasta situar a Murcia entre las poblaciones de los países civilizados. Aclara Albaladejo, que su única proeza fue aunarse a la iniciativa higienista de García del Moral, dada la acogida de la revista san-tanderina por la clase médica murciana.<sup>41</sup>

García del Moral en la presentación de la revista, da la bienvenida a la segunda revista Murciana y agradece su ayuda a las ya existentes en otros puntos de España como Santander, Huelva, Sevilla, Madrid y Cartagena. Recuerda el altruismo de las revistas de higiene en su implacable persecución de una medicina social justa y sin distinciones, luchando contra las desigualdades sociales, inculturas y puritanismos. Pretende la conservación de un perfecto estado físico, moral e intelectual del individuo hasta el cumplimiento de sus funciones en favor de todo progreso humano, parece evidente un intento de sustitución de la clásica y actual medicina curativa por la moderna y revolucionaria medicina preventiva. Incita

41. Albaladejo Cerdán, L. Reconocimiento. Lectura popular de higiene 1905; 1 (2): 1.

a los gobiernos al empleo del dinero contra la insalubridad urbana, en vez del uso en fines bélicos. Desea suerte al director de la nueva revista en su quimera para <desahacer preocupaciones, quebrantar injusticias, romper con antiguos moldes de incultura y de ignorancia;><sup>42</sup>.

El Dr. Esteve y Mora, académico de la Real murciana, en defensa de la labor del noticiario médico, mantiene, que unas buenas condiciones <hígiditas> individuales o colectivas ayudarán a vencer mejorar la enfermedad.<sup>43</sup>

### Estructura de la revista:

#### Portada e interiores:

Cada fascículo consta de 8 páginas (4 publicitarias sin numeración, agrupadas dos al inicio y otra dos final de cada ejemplar). Los contenidos ocupan las restantes hojas y aparecen en su mitad, comienza su numeración en las segundas páginas.



Foto 10. Título Lectura Popular de Higiene 1905: 1 (1).

En la primera página publicitaria destaca, en tamaño e intensidad, el título de la revista (Foto10.). Sobre este y en letra bastante más pequeña, identifica el ejemplar: en su parte superior izquierda muestra el año de la revista; en el centro, lugar de publicación mes y año; el número del ejemplar, en su parte superior derecha. Bajo el

42. García del Moral, J. Presentación. Lectura popular de higiene 1905; 1 (1): 1.

43. Esteve y Mora, J. Natura demonia est. Lectura popular de higiene 1905; 1 (1): 1.

título del informativo recuerda su difusión y gratuidad, en la siguiente línea recoge el nombre del director a la izquierda, a la derecha ofrece su redacción-administración; ambos separados por el símbolo de la ciudad. No presenta equipo de redacción los ejemplares de ésta colección.

En las terceras páginas (Foto 11.) se difunde la información, comienza exactamente igual a la primera página: identificación del ejemplar, título, difusión y gratuidad, director, escudo y administración e inicia sus contenidos; cada página se muestra escrita a dos columnas de 69-72 líneas máximas cada una. La primera de las columnas muestra el sumario, donde se detalla el artículo, su autor y cargo de este.



Foto 11. Lectura Popular de Higiene 1905: 1 (1).

Aunque los sumarios están seccionados, nunca aparecen especificados sus trabajos “Originales.” “Variedades” recoge sesiones académicas y el nombramiento del Rey como presidente honorario y miembro de la Asociación Española Antituberculosa. Las relaciones con otras revistas<sup>44</sup> se detallan en “Publicaciones Recibidas”. Los asuntos de interés de la Junta Antitubercu-

44. Archivos de Ginecopatía, Obstetricia y Pediatría; Guía Sinóptico de tuberculosis, Gaceta Médica de Granada, El Sanatorio, Higiene Práctica de Madrid, Revista de Higiene Popular de Madrid y Cartagena, Lectura Popular de Higiene de Huelva y Santander, El Boletín del Colegio de Médicos de Cuenca. Lectura popular de higiene 1905; 1 (2): 4.

losa o Congresos Médicos, estado de salud de destacados galenos y consejos importantes de educación sanitaria, son expuestas en “Noticias”; y en “Miscelánea”, se amonesta a la autoridad sobre asuntos de higiene sin solucionar en nuestra ciudad.

### Estudio de la Publicidad

En la publicidad existe un orden en lugares fijos y distintos tamaños de los productos publicitados, como mostrará la Tabla 9.

Cambios publicitarios en los distintos ejemplares:

El hueco disponible en la tercera página publicitaria del ejemplar 1; es cubierto en el ejemplar 2, por Laboratorios Llopis. Las publicidades del Instituto de Vacunación y el Elixir Pectoral en la segunda página publicitaria del ejemplar 2; son sustituidas por Elixir Pectoral Hernz, en el fascículo 3. El Instituto de Vacunación y las Píldoras contra la gota y el reumatismo; pasan a ocupar un comunicado de la dirección, en las páginas publicitarias 4 de los ejemplares 1 y 2. Zimpeolina Belman de la cuarta página publicitaria, en el fascículo 3; es reemplazada por Pomada López Solís, en el ejemplar 4.

Tabla 9. Publicidad en *Lectura Popular de Higiene*.

Objeto Publicitario	Lugar/Pág	Medida/cm.
Farmacia S. Bartolomé	1 <sup>a</sup>	17,3 x 12,4
Farmacia Catalana	2 <sup>a</sup>	17,3 x 12,5
Droguería Puxmarina	3 <sup>a</sup>	17,2 x 13,2
Limóforo e Inhalador Microbici.	4 <sup>a</sup>	13,8 x 13,2
Gran Bazar	1 <sup>a</sup>	17,3 x 5,8
A. Suaver Cirujano-Dentista	2 <sup>a</sup>	8,6 x 4,5
Sanatorio Oliva-Cuesta	2 <sup>a</sup>	8,6 x 4,5
Farmacia José Pardo	2 <sup>a</sup>	8,6 x 4,2

Objeto Publicitario	Lugar/ Pág	Medida/cm.
Instituto de Vacunación		8,6 x 4,2
Gabinete Electroterápico		8,6 x 4,5
Elixir Pectoral		8,6 x 4,5
Laboratorios Moreno		13,5 x 8,5
J. Ortega Cirujano-Dentista		8,7 x 4,0
Farmacia Central		8,7 x 4,3
Fábrica de Perfumería		17,2 x 4,5
Zimpeolina Belman		17,2 x 5,0

### La colección



Foto 12. Carpeta Colección (frontal)



Foto 13. Carpeta Colección (perfil)

La colección de estudio ha sido localizada en

el Archivo Municipal de Murcia (Fotos 12 y 13), procedente del legado de D. José Alegría. Su impresión ha sido realizada por Tipografía "La verdad" con unas dimensiones de 32 cm. Su estado de conservación es bueno, aún con las evidentes huellas del paso del tiempo, hojas amarillentas con algunos bordes roídos, etc.



Foto 14. Signatura

Lectura Popular de Higiene ocupa el 6º lugar de un total de 15 documentos clasificados (Foto 14): EST.22 TAB.A Nº 9 (1-15). La revista se presenta encuadernada con la signatura, 22 A9 (6).

Entre los originales que la acompañan figuran, Revista Murciana (1860), El Correo de Levante (1901), La Guerrilla (1935), El Cronista (1922), etc.

### Análisis estadístico de la revista

La Tabla 10. Muestra los resultados obtenidos tras el análisis practicado a los fascículos del informativo médico.

Tabla 10. Lectura Popular de Higiene (Colección Archivo Municipal de Murcia).

Nº Fascículos Loca.	Publicaciones	Páginas	Trabajos
1	4	1,5	4
2	4	1,7	2
3	4	1,5	2
4	2	2,0	1
Total 4 Fasc.		14	9

He localizados tan solo los 4 primeros ejemplares (enero-abril),<sup>45</sup> de los supuestos 12 fascículos mensuales editados durante 1905. El material de trabajo representa el 33,3 % del total de su producción.

45. Lectura popular de higiene 1905; 1 (1): 1-4 1 (2): 1-4 1 (3): 1-4 1 (4): 1-4.

Las 14 publicaciones<sup>46</sup> con 1,6 páginas de media, han originado 9 trabajos procedentes de 9 colaboradores, algunas obviamente han sido fragmentadas, como muestra la Tabla 11.

Autores	Trabajos	Entregas
Cándido Alejandro, Leopoldo	1	
Giménez Baeza, Miguel	1	
Guerrero Caballero, Bernabé	1	F (3)
Hernández- Ros, Claudio	1	
Martínez López, Juan Antonio	1	
Medina Romero, Francisco	1	F (3)
Martíne Espinosa, Manuel	1	
Oliva, J.J.	1	
Precioso, J.	1	F (2)
9 Autores	9 T	Fraccionados: F2 (3), F1 (2).

*Lectura Popular de Higiene* en su único año de pervivencia (1905), difundió 14 publicaciones de 1,6 páginas de media, que originaron 9 trabajos procedentes de 9 autores distintos. Si bien existe igualdad en trabajos; no fue así en su número de entregas condicionado por la extensión de la publicación. Destacan por sus fraccionamientos: con tres, Bernabé Guerrero Caballero y Francisco Medina Romero; con dos, se difundió la de J. Precioso.

46. Las publicaciones contabilizadas son de carácter científico, debo destacar que en el primer fascículo existen dos más: García del Moral, J. Presentación y Esteve y Mora, J. Natura demonia est. *Lectura popular de higiene* 1905; 1 (1): 1. En el ejemplar segundo figura otra: Albaladejo Cerdán, L. Reconocimiento. *Lectura popular de higiene* 1905; 1 (2): 1. Ninguna de ellas ofrece trabajo científico alguno.

### III. Conclusiones

*Revista Popular de Higiene y Lectura Popular de Higiene*, nacieron en la etapa “*De Consolidación y Desarrollo*” (1868-1918) de López Piñero y Terrada. Representan la aportación higienista de la Región de Murcia. Revistas fundadas, una en la ciudad costera de Cartagena, otra en la capital de la Región. Ambos informativos se presentan seccionados, de contenidos y estructuras similares.

Sus objetivos fueron crear cultura y educar sanitariamente al pueblo, disminuyendo sus altas tasas de mortalidad por enfermedades infecciosas evitables ante el desconocimiento de la Higiene. Cautivaron al mundo médico e hicieron reflexionar al gobernante sobre los beneficios que podría aportar la sanidad a la vida humana, al orden social, político y económico de un país, y su gran influencia sobre el impulso de la riqueza nacional.

*Revista Popular de Higiene (Cartagena, 1904-1906)*, durante sus tres años de actividad difundió 83 publicaciones con la colaboración de 25 autores, que originaron 70 trabajos. Destacaron en productividad, Gonzalo Robles y A. Avilés.

*Lectura Popular de Higiene (Murcia, 1905)*, en su efímera existencia de tan solo un año de actividad, emitió 14 publicaciones procedentes de 9 colaboradores, que generaron 9 obras. Los más productivos en publicaciones fueron, Bernabé Guerrero Caballero y Francisco Medina Romero.

El higienismo mitigó a través de la Sanidad el retraso socio-urbano español. El Regeneracionismo impulsó y facilitó las tareas higienistas, al medrar nuestro desfase científico-cultural.

Ambos movimientos de prosperidad y enriquecimiento social, científico y cultural; en perfecta coordinación y sincronía, incorporaron a España en el modernismo y el progreso de las avanzadas corrientes europeas occidentales.

He dicho.

*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**

**Ilmo. Sr. D. Tomás Vicente Vera**  
Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**Discurso de recepción**

**‘La piel como tarjeta de visita:  
espejo de las emociones y de la identidad’**

**Dra. Ana Adela Ramírez Boscá**  
Doctora en Medicina.  
Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología  
Catedrática de Dermatología de la UCAM

28 de marzo de 2018





# Discurso de presentación de la Dra. Ana Adela Ramírez Boscá

✿ **Tomás Vicente Vera** ✿

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

*Excelentísimo Presidente de la Real Academia  
de Medicina y Cirugía de Murcia  
Autoridades Académicas,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos,  
queridos colegas, Señoras y señores,*

Hoy la Academia de Medicina se enorgullece al recibir con todos los honores a un nuevo miembro, con la categoría profesional y humana de la nueva Académica, la profesora Ana Ramírez Boscá, la Academia ensancha su claustro con una de las más nobles de las especialidades, la dermatología, es para mí un honor y una verdadera satisfacción haber sido designado por ella y por el excelentísimo presidente de la Academia para su presentación y laudatío.

Cuando en el año 138 a. C. el Cónsul romano Decimo Junio Bruto Galaico fundó la nueva aldea Valentia Edetanorum estratégicamente ubicada en el mejor vado natural del río Turia, por donde pasaba la vía Augusta, como recompensa a la gallardía y coraje de sus hombres, seguramente estaba pensando en personas como la Dra. Ana Ramírez, (nacida en Gandía), así se refleja en su *currículum* vital y profesional. Su padre fue un eminente médico que falleció a edad temprana, ha sido un referente en su vida. Su *currículum* profesional refleja su pasión por la ciencia, su disciplina y tenacidad para conseguir un pro-

yecto profesional, que la enmarca en las más altas cotas del conocimiento y de los logros académicos.

La nueva Académica es licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, (fundada en 1502 bajo el nombre de Estudio General), obteniendo el Premio extraordinario de Licenciatura en el año 1982. Finalizó sus estudios de doctorado en 1984, es dos veces doctora, presentó su primera tesis en 1985, en la Universidad de Valencia, con el título “*Las lecitinas como marcadores de diferenciación en tumores epidérmicos malignos*”, con la



D. Tomás Vicente Vera en su discurso de presentación de la Dr. Ana Ramírez Boscá como Académica Correspondiente.

calificación de sobresaliente *Cum laude* y premio extraordinario. Posteriormente obtuvo el título de doctor en Medicina por la Universidad de Frankfurt tras realizar la tesis doctoral *Melanintransfer Zwischen Melanozyten Und Keratinozyten in vitro*, dirigida por el profesor Hans Holzmann, con la calificación de sobresaliente *Cum Laude* (1990), tras presentar el proyecto docente obtiene el título de habilitación en Alemania para impartir docencia, permitiéndole esta noble tarea.

La profesora Ana Ramírez es una experimentada docente, que ha pasado por todos los escalones administrativos y de calidad. Entre 1984 a 1987 profesora ayudante de clase prácticas de la Facultad de Medicina de Valencia, de 1986 a 1987 profesora de la Universidad Claude Bernard de Lyon, de 1987 a 1989 profesora ayudante. En el año 1989 y tras finalizar su formación como especialista en Dermatología vía MIR es nombrada Profesora Titular interino hasta 1995. De 1992 a 1993 ejerce como Docente clínico en la Facultad de Medicina de Frankfurt.

Desde 1995 hasta la actualidad ha impartido docencia de post-grado en la Universidad de Alicante, Universidad Miguel Hernández de Elche y en la Universidad Católica de Valencia.

En junio de 2010 obtiene la acreditación docente de la Agencia Valenciana de Evaluación y Prospección (AVAP) para profesor Ayudante Doctor, Profesor contratado Doctor y Profesor de Universidad Privada. En 2014 es acreditada como profesora titular por la ANECA. La Universidad Católica San Antonio de Murcia en la búsqueda constante de excelencia en su claustro no podía ser ajena a esta eminente docente y en el año 2015 la nombra responsable de la asignatura de Dermatología de la UCAM y en 2017 recibe el nombramiento de Catedrático extraordinario de Dermatología en la UCAM.

Como investigadora ha dirigido seis tesis doctorales y ocho tesinas y ha publicado más de 160 artículos, de los cuales más de 40 se encuentran en el primer tercio en revistas de

impacto, autora de libros y varios capítulos, con más de un centenar de comunicaciones a congresos nacionales e internacionales. Sus principales líneas de investigación versan fundamentalmente sobre la Fotobiología de la Psoriasis, Antioxidantes y piel, envejecimiento cutáneo, cultivo de melanocitos y queratinocitos de cáncer cutáneo no melanico, entre otras. Ha participado en múltiples ensayos clínicos y proyectos de investigación subvencionados. Es directora del grupo de investigación Dermal Target de la Universidad Católica San Antonio de Murcia. Ha recibido varias becas de formación e investigación, destacar que ha sido Becada por el Gobierno Francés. Beca de la comisión Of the European Communities Clinique Dermatologique Hospital Eduard Herriot. Beca Fleming en Londres y la beca Çalexnader von Humboldt disfrutada en Frankfurt y Heildelberg. Beca del Instituto Mario Negri de Milán, entre otras.

Ha recibido diversos Premios de investigación, a modo de ejemplo, premio de la Academia de Dermatología, sección Valenciana en 1986. Premio de la Academia Juan de Azúa de la Academia Española de dermatología 1987. Premio de la Sociedad Internacional de investigación Dermatológica. Premio de la sociedad internacional Alemana de investigación 2017, entre otros de la misma relevancia.

Destacar su experiencia en Gestión como Director de investigación del ASAC y representante de farmacovigilancia ante el Ministerio de Sanidad. Presidente de la Comisión de docencia y miembro de la Comisión de investigación y de la Comisión de Calidad Asistencial del Hospital Universitario de Vinalopó, en dicho Hospital ejerce en la actualidad su actividad clínica. Es además autora de varias patentes.

Quisiera además destacar algunas facetas de la nueva académica que sin lugar a duda configura la dimensión más importante como ser humano. De lo que más orgullosa se siente, muy por encima de su trayectoria profesional, es su familia. Su madre le enseñó lo que es la ternura y la dedicación incondicional a

los hijos, sin duda en esta faceta de vivir y entender la vida también ha obtenido sobresaliente Cum laude, ha educado a dos hijos en valores y con su ejemplo de resiliencia y fortaleza, han aprendido el trabajo y sacrificio para obtener logros. Pablo que está terminando los estudios de medicina en Valencia y que continuara el camino iniciado por su abuelo médico y Ana estudiante de 4º de derecho y criminología en Alicante, son sin duda su legítimo orgullo.

La Profesora Ana Ramírez es un ser del renacimiento conocedora de otras artes y ciencia, es una gran amante de la música, especialmente de la ópera, faceta que sin lugar a dudas debe tener relación con una dermatóloga, pues un estudio reciente de Matthew Sachs, publicado en Oxford Academic, argumentaban que las personas melómanas experimentan la famosa piel de gallina y su relación con las diferentes estructuras del cerebro, teniendo en cuenta que las personas que sufren este fenómeno tienen un mayor rango de emociones y sensibilidad. Pertinaz lectora, sobre todo a los clásicos, ensayos y biografías.

Es una enamorada del mar, ese mar intenso que pintor Sorolla, pleno de luz mediterránea y arena dorada, esa imagen idílica profundamente deseable, que como refiere la nueva Académica le hace no poder vivir sin su presencia. Es además una apasionada seguidora del Valencia Cf y de las fallas valencianas, nuestra nueva académica respira Valencianismo, impregnando su piel de ese aroma mediterráneo con mezcla de azar que nos une a la Comunidad valenciana y murciana.

Su discurso, la piel como tarjeta de visita me hace evocar el artículo publicado en la revista The New England Journal of medicine publicado en 2012 con una imagen impactante en la que podía apreciarse el efecto del sol en la parte izquierda de la cara de un camionero que, durante treinta años expuso esa parte del rostro a los rayos UVA que entraban a través de la ventanilla izquierda del vehículo. La dermatología, junto con la patología y

las modernas técnicas de imagen, es una de las tres especialidades médicas en las que la inspección visual es fundamental, su brillante discurso así lo pone de manifiesto.

La Real Academia de Medicina de Murcia se congratula y se enriquece hoy con la entrada de un nuevo e ilustre miembro, te felicito a ti y a tu familia y te conmino a que colabores activamente con la academia.

Un fuerte abrazo

He dicho



# La piel como tarjeta de visita: espejo de las emociones y de la identidad

✿ Ana Adela Ramírez Boscá ✿

Doctora en Medicina.

Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología  
Catedrática de Dermatología de la UCAM

*Excmo. Sr. Presidente  
Excmos. e Ilmos. Srs. Académicos,  
Señoras y Señores  
¡Queridos amigos!*

Es un gran honor para mí, el pronunciar el discurso de recepción como Académico Correspondiente de esta Real Academia de Medicina de Murcia, por lo que significa el haber sido elegido por los miembros de una institución de tan alto prestigio social y científico.

Pero quisiera singularizar mi gratitud al Ilustrísimo D. Tomás Vicente Vera por su propuesta para esta gran distinción y a los Ilus-

trísimos Señores Dña. Estrella Núñez y D. Jerónimo Lajara, miembros de la Academia que avalaron mi solicitud. Tres personas a las que siempre tuve en alta estima, no solo como ejemplo de excelentes profesionales, comprometidos con la Universidad como motor de cambios, progreso científico y compromiso social, sino también por su magnífica condición humana.

Pertenezco a la segunda generación de una familia de médicos, no resulta pues extraño que, en ese entorno, mis padres hayan sido para mí el soporte más decisivo a la hora de seguir una carrera apoyada en la clínica y en la investigación, sobre todo cuando en Espa-



De izquierda a derecha: D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, D. Ginés Madrid García, Dña Ana Adela Ramírez Boscá, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D. Tomás Vicente Vera

ña hace muchos años la investigación parecía una empresa de lunáticos.

Este ambiente familiar propicio, unido a mi incorporación al Servicio de Dermatología del Hospital Clínico de Valencia, cuyo director el Prof. Antonio Castells i Rodellas guio mis pasos en la clínica dermatológica y me introdujo en el campo de la investigación de la Dermatología; posteriormente el Prof. Jean Thivolet de Lyon que con sus descripciones de las demopatías me enseñó el arte de la observación y los Prof. Hans Holzmann y August Bernd de la escuela alemana, completaron y apoyaron mi labor clínico-científica, demostrándome la importancia de ser pragmática en mis decisiones terapéuticas y a crear algoritmos para el diagnóstico diferencial de las patologías cutáneas.

En el plano personal, mis hijos, me han brindado apoyo y cariño en todos los momentos buenos y malos que da la vida, os agradezco las pequeñas horas robadas que se han convertido en parte de mi carrera profesional. Sin mis padres y sin mis hijos, casi nada hubiera sido posible ni el esfuerzo de conseguirlo habría, seguramente, valido la pena.

No puedo olvidarme de todos los amigos que han confiado en mí y sobre todo de ti, que has sido en este último tiempo sustento e impulso en mi trabajo.

Como dijo Paul Valéry en su libro, “*lo más profundo que hay en el hombre es la piel (...) y más cuando se conoce*”.

La Dermatología es una especialidad médico-quirúrgica que se ocupa del conocimiento de la piel humana y de las enfermedades que primitiva o secundariamente la afectan, así como de los métodos para la prevención de las mismas y para la preservación o la recuperación de la normalidad cutánea.

Esta especialidad se basa en un amplio cuerpo de conocimiento, construido en su mayor parte desde principios del siglo XIX. El conocimiento que es utilizado por un dermatólogo para cuidar a pacientes de la piel se ha organizado de una manera compleja. Como las dermatosis son inmediatamente visibles,

han sido vistas por todos los médicos desde la antigüedad. Pero no es suficiente verlos para entenderlos. Cuando se definen las lesiones elementales se inicia la clasificación de las dermatosis.

Es una especialidad muy demandada por nuestros futuros médicos.

- *La caracterización completa de los cuadros clínicos exige la correlación con la morfología microscópica, y de aquí que la dermatopatología constituya un ámbito dermatológico esencial, al que sólo es posible acceder desde un previo y extenso conocimiento clínico. Por lo tanto, en Dermatología, y como consecuencia de ser la piel un órgano eterno, la biopsia representa un proceder diagnóstico básico y rutinario, cuya interpretación exige el dominio no sólo de la morfología microscópica, sino también, y primariamente, de la clínica.*
- *La Dermatología incluye también la utilización de técnicas terapéuticas especiales, tales como las de tratamiento farmacológico tópico, la aplicación de determinados métodos de fisioterapia especialmente diseñados para la utilización dermatológica (crioterapia, fototerapia, radiaciones ionizantes de baja penetración, etc.) y, por supuesto, métodos quirúrgicos.*
- *También se debe hablar de la importancia que tienen en Dermatología la inmunología y la alergia, la microbiología, la parasitología en general y en particular la micología, la genética, la cito e histopatología, la farmacología, etc., y, por supuesto, la medicina interna y la patología quirúrgica.*

Elegir el tema “La piel como tarjeta de visita” en este discurso, resulta de la reflexión profunda que, tras la experiencia clínica, cada día escuchando a los pacientes, me ha llevado a considerar, que la piel es el espejo de los sentimientos.

Está lejos de mi intención llevar a cabo una

revisión completa de la patología cutánea. Solo pretendo resumir brevemente el impacto que las lesiones cutáneas tienen sobre la autoestima del ser humano en las distintas etapas de la vida y la identidad que nos proporciona el sentido del tacto y el color de nuestra piel.

La piel órgano externo, que nos cubre, nos aísla, es la primera impresión que el ser humano observa de sí mismo.

La condición humana de vivir en sociedad implica una influencia insoslayable del entorno en la formación integral de la persona. A través de las relaciones interpersonales se generará la singularidad del individuo; estas relaciones serán base para la construcción de la autoestima, de la identidad y el desarrollo personal en general.

Todas las personas contamos con una imagen personal formada por diferentes aspectos que influyen por supuesto las características físicas y netamente estéticas, unido filosofía de vida, la ideología y el respeto (o no) a las convenciones sociales.

En relación a la imagen, podemos decir que el nivel de autoestima se relaciona con la percepción de sí mismo en comparación con los valores personales, que son los que se desarrollan durante el proceso de socialización.

La piel tiene mucho que hablar de la identidad y autoestima del ser humano, justamente por ser un órgano externo y de relación.

Dicen que los ojos son “el espejo del alma”, pero hay también otra parte del cuerpo que es tan importante como la anterior y que tiene la virtud de reflejar todo lo que ocurre en nuestro interior. Es la piel, el órgano de mayor tamaño de nuestro cuerpo, un envoltorio que nos defiende del exterior y que está íntimamente ligado a nuestro sistema nervioso y al funcionamiento del resto de nuestros órganos, derivada del ectodermo en su formación.

Como veremos a través del discurso, las distintas etapas de la vida conllevarán a que nuestra piel sea símbolo de identidad, expresión de sentimientos y tarjeta de visita de presentación.

Ella nos delata, es nuestra frontera externa y con ella conectamos nuestro entorno. Es la superficie en la que se reflejan todos los órganos internos, los signos, que se manifiestan en ella, son reveladores de información para el diagnóstico de enfermedades físicas y psicológicas.

La piel no es sólo un adorno estético es, también, el reflejo de nuestro estado de salud, de lo que está ocurriendo dentro de nuestro organismo.

Por ello, la piel, como he comentado, es el primer impacto visual que percibe el ser humano cuando valora su autoestima, la frase: “No me encuentro bien en mi piel”, unido al sufrimiento de ciertas patologías cutáneas crónicas, estigmatizan al ser humano, les hace cuestionar su identidad y repiten constantemente: “Entienda que no me quiera ni mirar al espejo”; todo ello, no solamente condicionado por deterioro de su piel por la edad, sino por la diagnóstico de ciertas dermatosis, psoriasis, liquen hipertrófico, ictiosis y otras tantas..., que provocan rechazo en los sistemas de relación.

Una persona que quiera saber qué imagen tiene de sí misma solo tiene que describir su piel. Cualquier problema en ella puede herir su integridad. Esta barrera ayuda a establecer contacto con otras personas, pero también puede ser un medio para aislarse.

*Cuanto más se capaz de comunicar libremente las emociones, más se relaja y resplandece la piel.*

*“Asume una virtud si no la tienes”.*

**Williann Shakespeare**

La piel se puede definir desde el punto de vista anatómico, fisiológico, patológico, estético y político, lamentablemente sigue siendo fuente de discriminación racial.

Es el órgano más grande del cuerpo humano, en un adulto promedio posee una superficie aproximada de 2 metros cuadrados y



pesa alrededor de 5 kg. Está en permanente relación con los otros órganos del cuerpo, y es a través de ella que nuestro cuerpo nos revela disfunciones y malestares que nos afectan, así como también muestra nuestras emociones.

## Anatomía y fisiología de la piel

### Desarrollo de la piel

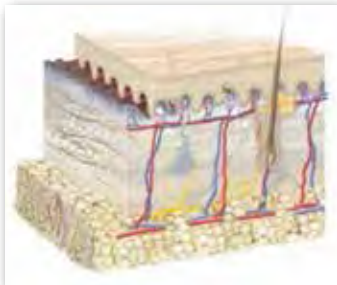
La piel se desarrolla a partir del ectodermo y del mesodermo. En el primer trimestre aparecen la epidermis, la dermis y los anexos cutáneos y se pueden reconocer los melanocitos y las células de Langerhans y Merkel. Durante el segundo trimestre existen indicios de diferenciación (queratinización), se desarrollan los anexos; (lanugo, glándulas sebáceas), el tejido subcutáneo y los vasos de la piel. En el tercer trimestre prosigue la maduración funcional y el crecimiento progresivo de la piel.

El parto representa para la piel un súbito cambio del medio externo líquido (líquido amniótico) por el aéreo (y la ropa).

Durante la pubertad y la adolescencia se produce el desarrollo de la delgada piel infantil para convertirse en la resistente piel del adulto con los rasgos sexuales secundarios (vellos femenino o masculino). La piel del anciano muestra signos de atrofia y pérdida definición (glándulas cutáneas). Las distintas fases del envejecimiento cutáneo se corresponden con enfermedades cutáneas características.<sup>1,2</sup>

### Estructura de la piel

La piel, órgano dinámico constantemente cambiante, se compone en tres capas principales: epidermis, dermis y subcutis o

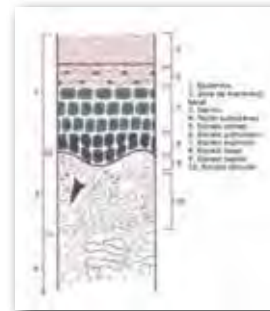


La piel

tejido subcutáneo, cada una de las cuales está formada por varias subcapas. Los anejos de la piel, como folículos y glándulas sebáceas y sudoríparas, también desempeñan diversos papeles en su función global.

### Epidermis

La epidermis, como epitelio de superficie, es un epitelio plano poliestratificado queratinizado con cuatro estratos que con excepción de la capa basal comprenden cada vez más capas de células.



Epidermis

El orden de los estratos desde el interior hacia la superficie es el siguiente:

- 1) Estrato basal; 2) estrato espinoso; 3) estrato granuloso; y, 4) estrato córneo (capa córnea).

El espesor de la epidermis (incluida la capa córnea) varía según la región cutánea entre 0,04 y 0,4 mm.

1. *Capa basal (o estrato basal): Es la capa más interna, donde se producen los queratinocitos.*
2. *Capa espinosa (o estrato espinoso): Los queratinocitos producen queratina (fibras de proteínas) y llegan a adoptar forma de huso.*
3. *Capa granular (estrato granuloso): Comienza la queratinización: las células producen gránulos duros y, a medida que éstos em-*

pujan hacia arriba, cambian a queratina y lípidos epidérmicos.

4. *Capa clara (estrato lúcido):* Las células están densamente comprimidas, aplanadas y no pueden distinguirse unas de otras.
5. *Capa córnea (o estrato córneo):* Es la capa más externa de la epidermis y comprende, en promedio, unas 20 subcapas de células muertas, aplanadas, en función de la parte del cuerpo que recubre la piel. Estas células muertas se desprenden regularmente en un proceso conocido por descamación.

La epidermis está constituida en aproximadamente un 90% por las células epidérmicas (queratinocitos), pero además condene células de Langerhans (sistema inmune), melanocitos (sistema pigmentario) y células de Merkel (sistema nervioso).

A nivel funcional se pueden distinguir tres regiones en la epidermis que se renuevan desde la base de modo permanente:

1. *Zona proliferativa (estrato basal):* renovación celular (denominada epidermopoyesis).
2. *Zona de diferenciación (estrato espinoso y granuloso):* diferenciación y maduración celular.
3. *Zona funcional (capa córnea):* formación de una capa córnea protectora, eliminación celular.

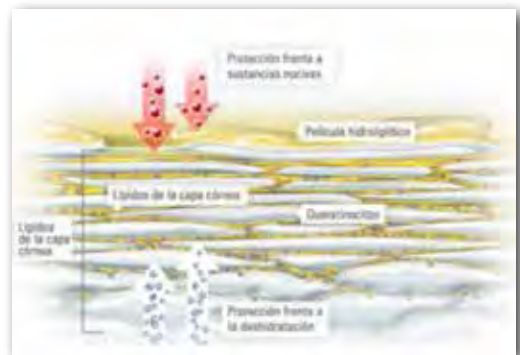
Las células de la capa córnea se unen entre sí por medio de los lípidos epidérmicos. Estos lípidos son esenciales para la salud de la piel: crean su barrera protectora y fijan la humedad. Cuando faltan los lípidos, la piel puede llegar a estar xerótica y puede percibirse tirante y áspera.

La epidermis está cubierta por una emulsión de agua y lípidos (grasas) conocida como película hidrolipídica. Esta película, mantenida por secreciones de las glándulas

sudoríparas y sebáceas, contribuye a mantener la piel flexible y actúa como barrera adicional frente a bacterias y hongos.<sup>3</sup>

La parte acuosa de esta película, conocida como manto ácido protector, contiene:

- Ácido láctico y diversos aminoácidos del sudor (base de muchos cosméticos en la actualidad).
- Ácidos grasos libres del sebo.
- Aminoácidos, ácido pirrolidincarboxílico y otros factores hidratantes naturales (FHN), que son predominantemente productos secundarios del proceso de queratinización.



Lípidos en la capa córnea

Dentro de la capa córnea, las células se unen entre sí por medio de lípidos, que son esenciales para mantener la piel sana.

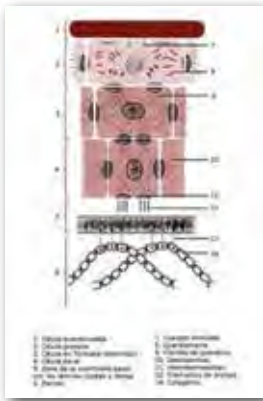
Este manto ácido protector proporciona a la piel sana su pH ligeramente ácido, entre 5,4 y 5,9. Es el medio ideal:

- Para que vivan los microorganismos afines a la piel (conocidos como flora cutánea saprófita) y sean destruidos los microorganismos nocivos.
- Para la formación de lípidos epidérmicos.
- Para las enzimas que impulsan el proceso de descamación.

- Para que la capa córnea sea capaz de repararse a sí misma cuando esté dañada.

### ■ Queratinización

La organización en estratos de la epidermis es el reflejo morfológico del proceso de diferenciación y maduración de las células que tiene como objetivo conseguir su queratinización (“diferenciación terminal”).



En los estratos espinoso y granuloso (zona de diferenciación) se producen los procesos intracelulares que culminan con la aparición del estrato, córneo (zona funcional).

Cuatro elementos resultan necesarios principalmente:

#### 1. Citoqueratina

La citoqueratina epidérmica pasa de filamentos o tonofilamentos delgados de queratina a tonofibrillas gruesas en el interior de la célula. Se unen a los desmosomas/hemidesmosomas y constituyen una red tridimensional sólido/elástica (citoesqueleto).

#### 2. Queratohialina

Los gránulos de queratohialina visibles en el estrato granuloso se componen de filamentos y de una sustancia de unión amorfa. Contiene las

bases de una proteína agregante de filamentos (profilagrina).

#### 3. Proteínas de refuerzo de membrana

Se acumulan en la cara interna de la membrana celular.

#### 4. Cuerpos laminares

Contienen lípidos en forma laminar fundamento de la sustancia intercelular del estrato córneo.

La espectacular formación de las células queratinizadas se produce mediante la activación de sistemas de formación y destrucción.

Mediante la filagrina activada se agregan la queratohialina y las tonofibrillas y se condensan. Las proteínas de refuerzo de la membrana se anclan en la cara interna de la membrana celular (enzima: transglutaminasa) y refuerzan la pared celular. Los cuerpos laminares vacían su contenido lipídico al espacio intercelular para formar una sustancia a modo de cemento (enzima: esteroideosulfatasa).

Gracias a las enzimas intracelulares destructivas, se disuelven el núcleo y las organelas celulares en una especie de acto suicida. El resultado final conduce a la formación células queratinizadas muertas, resistentes y flexibles, que realizan, gracias a la sustancia intercelular especial y los desmosomas córneos, una capa córnea funcional. La capa córnea tiene una gran importancia funcional, ya que constituye una barrera. Sobre todo, la capa lipídica intercelular determina una barrera de permeabilidad.

### ■ Proliferación y relaciones entre las células

La epidermis es un tejido mutante, en el que se produce la neoformación permanente y regulada de queratinocitos (zona de proliferación) y una eliminación de los mismos (zona funcional, capa córnea). La dinámica de la epider-

mopoyesis se regula de modo funcional.

La zona de Proliferación (células basales y suprabasales): depósito de células proliferativas (células madre y células más proliferativas), que probablemente se organizan en unidades funcionales (unidad proliferativa epidérmica). Normalmente sólo una parte de las células son realmente proliferativas (aproximadamente el 60%), mientras que las restantes tienen una función de reserva (activación para la curación de las heridas o en las enfermedades cutáneas proliferativas). El tiempo de tránsito (desde la formación hasta su eliminación) es de unas 4 semanas (estrato espinoso y granuloso, unas 2 semanas, y estrato córneo, otras 2 semanas).

La cinética de proliferación es regulada por factores de crecimiento con actividad estimulante (FGFa) o inhibidora (FGFb) del mismo. Los factores reguladores del crecimiento derivan en parte de las propias células epidérmicas (liberación cuando se producen lesiones) y en parte de las células dérmicas.

A pesar del constante flujo de células en la superficie epidérmica, ésta debe ser estable y estar fija a la dermis, algo que se consigue mediante los desmosomas (uniones flexibles entre los queratinocitos) y los hemidesmosomas (uniones entre las células basales y en la zona de unión). Como los desmosomas constituyen una unión sólo temporal, se asegura al tiempo la estabilidad y la dinámica de los queratinocitos. En los cortes histológicos los desmosomas se ven como puentes (“estrato espinoso”).<sup>4</sup>

### **Dermis (o cutis verdadero)**

La dermis es la capa media de la piel, gruesa, elástica pero firme, compuesta de 2 subcapas:

- *Capa inferior (o estrato reticular): zona*

*gruesa y profunda, que establece una confluencia líquida con la subcutis. La capa más profunda y gruesa es rica en fibras, aporta firmeza del tejido conjuntivo cutáneo y se confunde en profundidad con el tejido sucutáneo. Contiene los anexos cutáneos, los vasos sanguíneos y linfáticos y los nervios.*

- *Capa superior (o estrato papilar): establece una confluencia definida, en forma de onda, con la epidermis. Tejido conjuntivo superficial, delgado y rico en células y vasos. Su superficie forma papilas y contiene numerosos capilares. Este “solapamiento” e incremento de la superficie de contacto explica la unión mecánica entre la epidermis y la dermis, así como también la nutrición de la epidermis carente de vasos y la cooperación en las reacciones defensivas.*



Dermis

Los principales componentes estructurales de la dermis son el colágeno y la elastina, tejidos conectivos que confieren fuerza y flexibilidad y son los componentes vitales de la piel sana, de aspecto juvenil. Estas fibras están impregnadas de una sustancia de tipo gel (que contiene ácido hialurónico), que posee una gran capacidad para fijar agua y contribuir a mantener el volumen de la piel.

El estilo de vida y factores externos como el sol y los cambios térmicos ejercen un impacto sobre el colágeno y la elastina y sobre la estructura de la sustancia circundante. A medida que envejecemos, nuestra

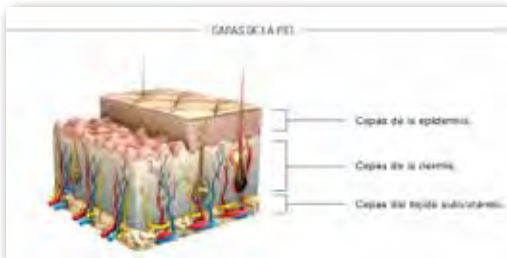
producción natural de colágeno y elastina declina y disminuye la capacidad de la piel para fijar agua. La piel adquiere un aspecto menos tonificado y aparecen arrugas.

La dermis desempeña un papel clave en proteger el cuerpo frente a influencias irritantes externas, así como en nutrir las capas más externas de la piel desde dentro.

Las glándulas sebáceas (que liberan sebo o aceite en la superficie de la piel) y las glándulas sudoríparas (que liberan agua y ácido láctico en la superficie de la piel) se localizan en la dermis. Estos líquidos se combinan entre sí para formar la película hidrolipídica.

La dermis también contiene:

1. Vasos linfáticos.
2. Receptores sensitivos.
3. Raíces pilosas: *El extremo bulboso del tallo capilar, donde se desarrolla el cabello.*



Dermis

La dermis protege al cuerpo con su almohadillado, su capacidad para nutrir y eliminar los desechos, así como con su capacidad sudoral.<sup>5</sup>

### ■ Células

Las células propias del tejido conjuntivo son los fibroblastos locales, que sintetizan las fibras y la sustancia fundamental. Células móviles con importantes propiedades y funciones en el sistema defensivo son los mastocitos (células secretoras cutáneas correspondientes a los basófilos circulantes, que contienen numerosos mediadores de la inflamación como histamina, heparina y serotonina),

histiocitos/macrófagos (correspondientes a los monocitos sanguíneos responsables de la fagocitosis y la presentación de antígeno en las reacciones inmunes), las células dendríticas dérmicas (fagocitosis y presentación de antígenos) y linfocitos (reacciones inmunes).

### ■ Fibras

Las fibras de colágeno representan el elemento más importante de la dermis y le aportan su firmeza mecánica. La síntesis de colágeno se realiza a nivel intracelular y su organización (fibrillas, fibras), a nivel extracelular igual que su destrucción (colagenasas, proteasas). En la piel destacan los colágenos tipo I, III, V y VI a nivel intersticial y los de tipo IV y VII en la membrana basal. Las fibras elásticas se componen de proteínas microfibrilares con una matriz de elastina y forman en la dermis una red que aporta a la piel su elasticidad.

Otras proteínas estructurales son la fibronectina (unión células-matriz) y la laminina (componente de la membrana basal).

### ■ Sustancia fundamental

Sustancia amorfa de tipo gel entre las células y las proteínas estructurales. Los componentes principales son los proteoglicanos constituidos por proteínas y polisacáridos (como el condroitínheparán sulfato). Es la responsable de la turgencia de la piel por su capacidad de captar agua.

#### – Zona de la membrana basal

La zona de la membrana basal (unión dermoepidérmica) representa una capa muy compleja de unión entre la epidermis y la dermis. Su estructura garantiza la estabilidad y la permeabilidad.

Está constituida por dos capas y fibras especiales:

- Lámina lúcida (capa clara en microscopia electrónica): próxima a la

epidermis, principalmente glucoproteínas (laminina, fibronectina).

▫ Lámina densa (capa oscura en microscopia electrónica): próxima a la dermis, colágeno tipo IV.

▫ El anclaje de las células basales de la epidermis en la membrana basal se realiza mediante hemidesmosomas y filamentos de anclaje delgados, y el anclaje de la membrana basal con la dermis (matriz extracelular), mediante fibrillas de anclaje (colágeno tipo IV).

#### *Cooperación dermo-epidérmica*

La epidermis y la dermis (con sus vasos y sistema nervioso) están unidas de modo íntimo no solamente a nivel morfológico, sino también funcional. Tienen que mantener la función, la estructura y la homeostasia en condiciones fisiológicas, pero también tienen la función de regeneración y curación de las heridas cuando se produce un daño y la defensiva ante las noxas mediante vías inespecíficas e inflamatorias específicas (inmunológicas).

Estas funciones obligan a las células separadas a desarrollar estrategias de información y cooperación, así como funciones especiales de efectores. En estas estrategias se pueden incorporar sistemas extracutáneos (reacción febril, activación del sistema inmune).

#### – *Hipodermis o subcutis*

La capa más interna de la piel almacena energía mientras almohadilla y aísla el cuerpo. Se compone principalmente de:

▫ Células adiposas (adipocitos): Agregadas entre sí en grupos de tipo almohadilla.

▫ Fibras colágenas especiales (llamadas septos tisulares): Ablandan y esponjan los tejidos conectivos que mantienen juntas las células adiposas.

▫ Vasos sanguíneos.

El número de células adiposas que contiene el subcutis difiere en las distintas partes del cuerpo. Por otra parte, la distribución de las células adiposas también difiere entre hombres y mujeres, lo mismo que la estructura de otras partes de la piel. La grasa subcutánea, derivada embriológicamente del mesénquima, es otro importante componente de la piel, pues sirve como almohadilla absorbente de golpes, protegiendo estructuras vitales; manteniendo el calor corporal, al actuar de aislante y de reservorio de energía en caso de ayuno. Además, permite el desplazamiento y movilidad de la piel sobre los planos profundos. Es el soporte de vasos sanguíneos y nervios que pasan desde los tejidos subyacentes hacia la dermis.<sup>6</sup>

#### – *Apéndices*

▫ Folículos pilosos

Se debe considerar como una invaginación de la epidermis. Sus células construyen la matriz del folículo piloso y producen las queratinas del cabello maduro. La capacidad de síntesis de proteínas de este tejido es enorme. Con un índice de crecimiento del cabello. Con sus fases anágena, catágena y telógena.

▫ Uñas

La uña consiste del platillo ungueal y el tejido que lo rodea. Su crecimiento es continuo, siendo de 0,1 mm/día.



#### ▫ Apéndices glandulares

Glándulas sebáceas, presentes en todo el cuerpo, excepto las palmas y plantas. La secreción se evacua a través del ducto sebáceo hacia el folículo piloso. No existe estímulo neural conocido, la secreción sebácea se incrementa con el aumento de la temperatura corporal.

Glándulas apocrinas, comúnmente se encuentran en axila, región anogenital, canal auditivo externo (ceruminosas), y párpados, e infrecuentemente en cara y cuero cabelludo. No participan en la regulación del calor corporal, tienen escasa importancia, excepto cuando son asiento de enfermedad como en el hidrosadenitis y el acné.

Glándulas ecrinas, que son las únicas verdaderas glándulas sudoríparas del ser humano, son abundantes a lo largo de toda la superficie cutánea excepto el borde del vermilion de los labios, los labios menores, el clítoris, el glande del pene, la parte interna del prepucio, canal auditivo externo, con su mayor concentración a nivel de palmas, plantas y axilas. La mayor función es producir una solución hipotónica conocida como sudor que facilita el enfriamiento por evaporación.

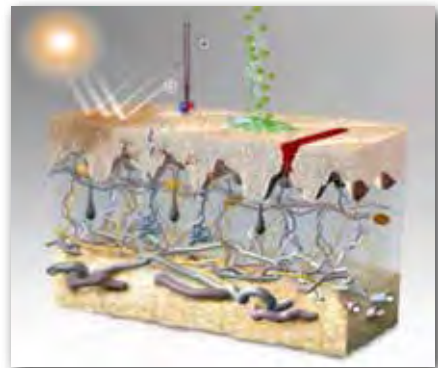
### Clasificación regional

La piel se divide en función de los puntos de referencia anatomotográficos en distintas regiones cutáneas (regiones corporales): cara, cabeza con pelo (cuero cabelludo, capiti-llium), cuello, pecho, abdomen, espalda, genitales, región anal, perineo, brazos y piernas. La piel de cada una de las regiones muestra diferencias claras en su grosor color y en la distribución de los anejos. En determinadas circunstancias se pueden demostrar divisiones de la piel en forma de líneas:

- *Dermatoma: división segmentaria de la piel que corresponde a las zonas de inervación radicular.*
- *Líneas de tensión: líneas cutáneas por la tensión biomecánica, que modifican la forma de las heridas por corte. Cuando se realice una cirugía en la piel, se debería seguir en la medida de lo posible la dirección de estas líneas de tensión para evitar heridas grandes abiertas.*
- *Líneas de Blaschko: líneas cutáneas de naturaleza poco clara, que permiten determinar la disposición de las alteraciones cutáneas en función de las propias líneas y patrones.*

Los labios, la mucosa oral, las regiones anales y perianal y la región genital son zonas cutáneas mucosas especiales.

#### Como resumen globalmente



### Funciones

Las funciones protectoras de la piel son:

- Defensa ante las infecciones por virus, bacterias u hongos: La película superficial cutánea tiene un efecto antimicrobiano, la capa córnea representa una barrera frente a los patógenos. Cuando se produce una herida (puerta de entrada), se desencadena una reacción defensiva de la piel en forma de inflamación local.



- Defensa frente a los estímulos nocivos mecánicos:

Las propiedades biomecánicas de la piel constituyen una barrera frente a las lesiones y las heridas. La capa córnea compacta y flexible y el tejido conjuntivo rico en fibras de la dermis protegen a la piel de los estímulos nocivos cortantes, el tejido graso subcutáneo amortigua como un colchón los golpes romos violentos y distribuye y amortigua su efecto. Los pelos y las uñas también desempeñan una misión defensiva.

- Defensa frente a estímulos nocivos térmicos:

La piel actúa como barrera aislante (sobre todo el tejido subcutáneo). La circulación sanguínea (un 90% de la circulación cutánea sirve para la termorregulación y un 10% para la nutrición) y la secreción de las glándulas sudoríparas (sudor termorregulador) permiten una termorregulación reactiva. La circulación y la sudoración termorreguladora estén especialmente desarrolladas en las personas "desnudas" para compensar la pérdida evolutiva del pelo protector.

- Defensa frente a las radiaciones nocivas:

La piel refleja y absorbe la luz. Después de la reflexión absorción de la luz en la película superficial y en la capa córnea, se produce la absorción de los rayos que hayan penetrado por la melamina. No obstante, los daños celulares (de los ácidos nucleicos) por la radiación se evitan por los mecanismos de reparación enzimáticos.

- Defensa frente a estímulos nocivos químicos:

La piel posee capacidad tampón en la película superficial cutánea y es una "barrera a la penetración" por el estrato córneo.

### **Barrera respecto al mundo exterior**

La piel impide el intercambio incontrolado desustancias entre el cuerpo y el entorno, por lo que resulta fundamental para la ho-

meostasis interna. Cuando se producen lesiones o defectos existe el riesgo de pérdida de líquido, electrolitos y proteínas con las consiguientes alteraciones del metabolismo o pérdidas de sangre. La pérdida de la piel sería mortal y se ha empleado para la pena de muerte (desollamiento).

Protege frente a los rayos UV, la presión, golpes y abrasión: De nuevo cabe destacar que la epidermis forma la primera capa defensiva.

Cuando la piel es expuesta a ciertos estímulos externos, la capa córnea experimenta un engrosamiento; por ejemplo, cuando se forman callosidades en las manos o los pies expuestos a roces repetidos.

La capacidad amortiguadora de la película hidrolipídica y el manto ácido protector contribuye a proteger el cuerpo frente a productos químicos de carácter alcalino mientras que la capa córnea de la epidermis y su manto ácido protector forman una barrera frente a bacterias y hongos. Si se supera esta primera línea defensiva, entra en juego el sistema inmunitario de la piel.<sup>7,8</sup>

### **Función metabólica y de reserva**

La piel puede acumular agua en forma de edema y desecarse ante una gran pérdida de agua. Cuando se produce una sobre alimentación se puede acumular un exceso de grasa en la piel (adiposidad), mientras que en la desnutrición se pierde dicho depósito (caquexia). A nivel metabólico destaca la síntesis fotoquímica de la vitamina D (si falta la luz solar se puede producir raquitismo).

### **Órgano de alta complejidad inmulológica**

Participa en la vigilancia inmunológica. Dado que sus células: queratinocitos, linfocitos, fibroblastos, melanocitos y células de Langerhans, entre otras, sintetizan numerosas sustancias inmunológicamente activas, intervienen a modo de portero

inmunológico en el reconocimiento y la internalización de antígenos, autorregulan el crecimiento y la diferenciación de sus componentes celulares, participan activamente en el tráfico linfocitario, y es uno de los órganos diana, en los intrincados mecanismos de la inflamación. Las sustancias inmunológicamente activas son interleuquinas, factores transformadores de crecimiento, factores estimuladores de colonias, interferones y citolisinas.<sup>9,10</sup>

## Funciones específicas de la piel que forman parte de nuestra identidad: El tacto y la pigmentación

### Función sensitiva: El sentido de tacto

*"Una idea fija siempre parece una gran idea, no por ser grande, sino porque llena todo un cerebro".*

*Jacinto Benavente*

#### Sensibilidad cutánea

La piel forma parte del sistema llamado somatosensorial, que es a su vez, parte del sistema nervioso y que tiene un papel importante biológica y socialmente en la actividad del ser humano con el entorno. Este sistema es el responsable de:

- *la percepción del tacto, como estimulación mecánica de la superficie corporal que provoca la sensación táctil.*
- *La propiocepción que informa de la posición de las distintas partes del cuerpo y de sus movimientos.*
- *La percepción del dolor o de los estímulos químicos.*
- *La percepción de la temperatura, de las sen-*

*saciones que provocan los estímulos fríos o calientes.*

La percepción táctil es uno de los más bellos sentidos con que se expresa el ser humano. Los antiguos griegos creían que el tacto reflejaba la caricia del alma, es la mirada de los invidentes, es la sensación afectiva de los hipoacúsicos, es la representación virtuosa del amor de una madre hacia su hijo, es la primera comunicación del cachorro humano; representa un invaluable e inmenso espacio para referir el contenido afectivo. Refleja la manera de decir mucho ante una pérdida, sin emitir palabra alguna.

Involucra la forma más antigua y conservada en la comunicación humana y ha sobrevivido y sobrevivirá a toda cultura, cambio social y tecnología.

Es a través del tacto, que somos capaces de realizar finísimas discriminaciones sobre diferencias en las texturas de distintas superficies, como la dureza de los objetos, la temperatura, el grado de viscosidad de distintos líquidos y otras propiedades de los objetos y materiales de nuestro entorno.<sup>11,12</sup>

Este sentido, es de los primeros en desarrollarse, pues las sensaciones que recibe el feto dentro del vientre materno y el contacto con el líquido amniótico ya están relacionadas con el tacto, y más en concreto con la piel. Así pues, la piel se desarrolla tempranamente y es el primer medio de comunicación.<sup>13</sup>



René Magritte - "La traición de las imágenes (esto no es una pipa)". 1929, óleo sobre lienzo.

Si nos preguntan que contiene el lienzo de la figura, seguramente todos responderíamos: "una pipa". Su autor, escribió debajo: "esto no es una pipa". De este modo subrayaba, con la capacidad de los grandes artistas plásticos para expresar ideas a través de imágenes bellas, el concepto de que el arte, en el mejor de los casos, solo refleja aspectos limitados de la realidad. Si se extiende esta misma reflexión a la Ciencia, cabe decir que la imagen que los seres humanos tenemos del mundo exterior y de nosotros mismos, es como la pipa de Magritte, solo una representación de la realidad, no la realidad misma.

Del mismo modo, la palabra "pipa" tampoco representa una pipa real, sino un concepto abstracto de este objeto. Magritte nos está diciendo que, si no es por la inscripción, el cuadro sería una simple pipa, pero al negarlo con palabras nos hace cuestionarnos la realidad, la representación y el lenguaje.

La vista percibe una pipa, incluso podríamos crear un olor de pipa, pero solo el tacto nos llevaría a la identificación inequívoca del objeto.

El tacto es el sentido más unido a nuestra vida afectiva. Es también el sentido más corpóreo. Al tocar entramos en contacto con el objeto y existe una proximidad, no es un sentido distante como lo son la vista y el oído. Cuando cogemos un objeto entre nuestras manos, lo sostenemos y percibimos su calidez, su delicadeza, es un acto que requiere tiempo. La piel percibe la superficie de modo secuencial y no de forma inmediata como lo hace la vista. Y este tiempo que necesita el sentido del tacto le confiere un carácter distinto de transitividad.

El tacto, como bien apunta el filósofo Condillac, es el vehículo más importante para acceder a la realidad. El tacto es el inicio. El tacto nos da la vida. Tocar a algo o alguien es acceder a darle movilidad, vitalidad y existencia.

No podemos vivir sin estar en contacto

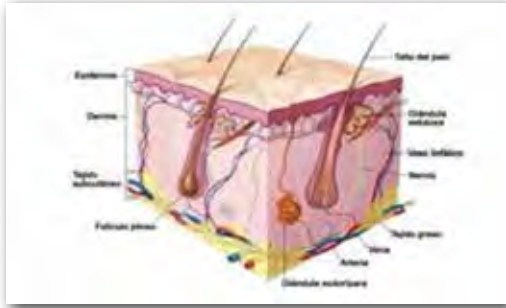
y que nuestra piel esté estimulada. Vemos, oímos, olemos, pero sobre todo tocamos. Esa es nuestra principal fuente de aprendizaje cuando nacemos.<sup>14</sup>

Una muestra son los estudios del psicólogo J.L. Pinillos, donde explica que el hecho de percibir difiere del sentir sensaciones (1981). La sensación ocurre sin que intervenga ninguna construcción intelectual y entiendo por percepción, el "conocimiento sensorial con entidad propia, basado en la detección de los rasgos distintivos de las cosas y en una captación sensible de los invariantes físicos que presenta el flujo estimular".

En la actualidad, se considera que la sensación es lo que el ser humano siente como respuesta a la información que le llega a través de los distintos órganos sensoriales, entre ellos el táctil. En cambio, la percepción es la manera como el cerebro organiza estas sensaciones y les da sentido. Este dar sentido, es lo que los antiguos llamaban conocimiento. Así pues, la percepción está ligada tanto a las sensaciones sensoriales que nos llegan a través de los diferentes órganos y al roce de la piel.

"*Nihil est in intellectu, quod priu non fuerit in sensu*". "Nada hay en el intelecto que no haya entrado antes por los sentidos", esta frase escrita por Aristóteles tiene mucho sentido sin pensamos en la piel. Dar importancia a uno de los sentidos infravalorados en la actualidad, delante del gran auge que experimenta el sentido del oído y el de la vista. El sentido del tacto no siempre ha sido foco de interés para los científicos, al menos no en la medida como lo han hecho el sentido de la vista o del oído.<sup>15</sup>

Lo que se conoce como sentido del tacto es un conjunto de diferentes sentidos, presión, vibración, temperatura, dolor y placer. A principios del siglo XIX, se supo que la piel estaba constituida por diversos receptores que percibían cada uno una sensación específica, y que sólo reaccionaban a un tipo determinado de estímulo.<sup>16</sup>



Receptores nerviosos cutáneos

La piel, como parte fundamental del sentido cutáneo, abarca una amplia gama de receptores que provocan sensaciones diversas y que varían de manera cualitativa a lo largo de la superficie corporal y que producen tanto sensaciones de placer como de displacer. Existen diferentes tipos de experiencias relacionadas con el sistema cutáneo: vibración, presión, cosquilleo, pinchazos, picores, suavidad, humedad, frío, calor, dolor, picazón, aspereza, viscosidad y sequedad. Estas células, afirma Katz, no actúan separadas, sino en grupos, integrando respuestas individuales de cada una de las células.

*La piel consta de dos redes de receptores táctiles, uno de ellos corresponde a la sensibilidad de precisión, formada a partir de contactos ligeros y que se adapta de forma rápida; el otro a una sensibilidad inferior en precisión, menos fina y precisa, pero más resistente. A estas dos redes se les suman una red de sensibilidad térmica, muy subjetiva, ligada a la temperatura variable de la piel.*

Los receptores táctiles se distribuyen por toda la piel y las mucosas de continuación de los orificios corporales. Están las terminaciones nerviosas libres que se hallan en cualquier zona de piel. Los corpúsculos de Meissner y los discos de Merkel, abundantes en los labios y en las yemas de los dedos, y que explican la capacidad de identificar la textura de los objetos. También están las terminaciones de los folículos pilosos, y las terminaciones de

Ruffini, en capas más profundas de la piel, que informan de presión y estados de deformación. Y por último están los corpúsculos de Pacini que son estimulados por movimientos rápidos, son los receptores del sentido vibratorio.<sup>17,18</sup>

### Receptores sensoriales de la piel

La piel es innervada por diferentes tipos de terminaciones nerviosas independientes y receptores que registran estímulos posibilitando que la piel cumpla su función como órgano sensorial.

Por medio de las células de Merkel situadas en la epidermis se puede llevar a cabo la percepción por tacto prolongado. A lo largo del cuerpo papilar de la dermis se encuentran en forma de hileras, los corpúsculos de Meissner, los cuales sirven como receptores táctiles de las sensaciones por presión más sutiles. Es por ello por lo que se hallan densamente presentes en las extremidades de los dedos. Los corpúsculos de Krause tienen importancia para la percepción del frío, y los corpúsculos de Ruffini que se encuentran en la hipodermis sirven como receptores de calor. Las células nerviosas independientes que se encuentran cerca de la superficie de la piel transmiten las sensaciones de dolor. Los corpúsculos de Vater-Pacini ubicados en el subcutis reaccionan ante las deformaciones y vibraciones mecánicas.<sup>19,20</sup>

### Clasificación histológica

1. **Terminaciones nerviosas libres:** son aquellas en que la terminación nerviosa se presenta desnuda, sin ninguna envoltura, como las terminaciones para el dolor y los discos de Merkel. Corresponden a los tramos finales de ciertas fibras nerviosas aferentes. Captan sensaciones táctiles, de presión, frío, calor y dolor.

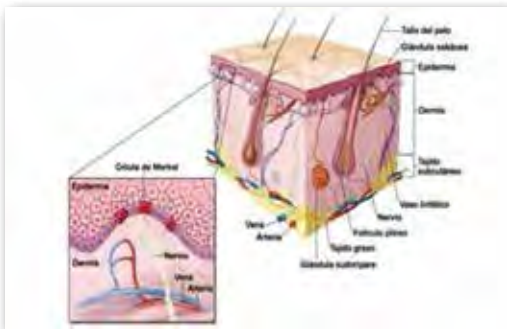
Tacto: fibras mielínicas que se ramifican en la epidermis y en torno a los folículos pilosos.

Presión: fibras mielínicas que se localizan en la piel y en la córnea.

Frío y calor: son amielínicas. Se localizan en la dermis y a veces invaden la epidermis (mucosa bucal).

Dolor: fibras amielínicas que se ramifican y distribuyen en la dermis. Reaccionan ante estímulos mecánicos intensos (estiramiento, apretones, pellizcos, etc), térmicos y químicos.

El complejo de Merkel: está formado por el disco de Merkel y la célula homónima. Es un receptor para el tacto localizado en la piel.



El complejo de Merkel.

- 2. Terminaciones nerviosas encapsuladas:** poseen una modificación conjuntiva que rodea a la terminación nerviosa, como los corpúsculos de Vater-Pacini y de Meissner.

*Corpúsculo de Meissner:* De forma ovoide. Su eje mayor es perpendicular a la superficie cutánea y está rodeado por una cápsula de tejido conectivo denso. Es receptor para el tacto. Se localiza en las papilas dérmicas de los labios, párpados, pezones, genitales externos.

*Corpúsculo de Vater-Pacini:* Tienen forma ovoide. Está formado por una fibra nerviosa que recorre el eje longitudinal

del receptor y se engrosa en la punta. La fibra está rodeada por células de Schwann modificadas, las cuales se hallan en el centro de 20 a 60 capas de fibroblastos aplanados. Los espacios que separan a estas capas concéntricas contienen fibras colágeno y un líquido de baja viscosidad. Responde a la presión y a la vibración mecánica.

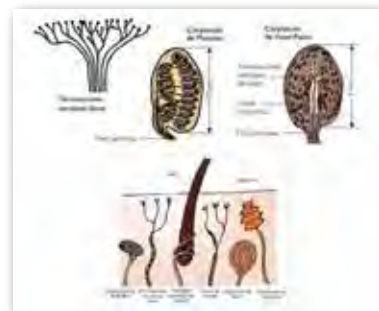
Localización: capa reticular de la dermis, hipodermis de la piel de las mamas, genitales externos, submucosa del conducto anal y en las articulaciones.

*Bulbo terminal de Krause:* De forma esférica, está rodeado por una cápsula de células planas. Una fibra nerviosa mielínic ingresa en su interior y emite ramas que pierden la mielina y se vuelven a ramificar. Responden a la presión.

Se localizan en: pailas dérmicas de la piel de los genitales externos, lámina propia de la mucosa lingual conjuntiva.

*Corpúsculo de Ruffini:* De forma alargada (1 por 0.3 mm). Consta de una fibra nerviosa que se despoja de la mielina y emite varias ramas, cuyos extremos se dilatan y se relacionan con las fibras colágenas del tejido conectivo circundante. Una cápsula conectiva que posee 4 o 5 capas de fibroblastos envuelve las fibras nerviosas y colágenas.

Responde al estiramiento de la piel y cápsulas articulares.<sup>21,22</sup>



Receptores sensoriales de la piel

3. **Terminaciones nerviosas muy diferenciadas:** son aquellas que se alojan en otros órganos de estructura compleja, como el ojo y el oído.

### El tacto en el arte

El tacto es el último sentido, el que permite distinguir lo irreal de lo real, ya que a través de él se entra en relación directa con los objetos y personas, sin ningún tipo de mediación, lo que hace posible apreciar las formas sin necesidad de verlas. Este tipo de percepción es denominado estereognosia.

El órgano privilegiado del tacto es la mano. Aunque en el cuerpo hay otras zonas más sensibles que pueden transmitir sensaciones de placer y dolor con mayor intensidad, la mano es la parte del cuerpo que nos hace valorar con más rapidez y precisión el objeto que examinamos. En ella se encuentran los dermatoglifos o huellas dactilares, características de cada individuo, que son la base de la identificación dactiloscópica.

Además, es a través de la piel, con su sentido del tacto, donde se puede demostrar con las caricias el más alto de los sentimientos humanos: el amor en todos sus conceptos.

Veamos algunos ejemplos en la pintura que utilizan el tacto para su expresión:



La incredulidad de Santo Tomás 1600-1601, Michelangelo Merisi da Caravaggio.

El cuadro está basado en un episodio del Evangelio de San Juan que narra la incredulidad de Santo Tomás ante la resurrección de Cristo. El artista plasma el momento en que Jesús le dice al Apóstol:

*«Trae aquí tu dedo: aquí están mis manos. Acerca tu mano y métela en mi costado. En adelante no seas incrédulo, sino un hombre de fe».*

Caravaggio escenifica de forma magistral el sentido del tacto, ya que el Apóstol no sólo toca la herida del costado, sino que mete el dedo en el interior de la misma.



El tacto, 1615. José de Ribera.

Ribera (Játiva 1591-Nápoles 1652) pintó este cuadro, perteneciente a una de sus series de los sentidos, durante su etapa juvenil en Roma (de 1613 a 1616). Este hecho está documentado en 1620 por el médico Giulio Manzini, biógrafo de los artistas de su época, quien en su consideraciónisullapittura alude a cinco figuras de medio busto que representan los sentidos para un destinatario español desconocido.

En el tacto, el personaje, un hombre ciego sentado de perfil y estático, sostiene en sus manos la cabeza de una escultura que palpa cuidadosamente, en un intento de precisar y definir el objeto que toca.





El Beso. Alma-Tadema (Dronrijp 1836-Wiesbaden 1912).

En el cuadro *El beso*, la escena se desarrolla en una escalinata de mármol abierta al mar.

La niña es recibida por su madre, una mujer hermosa y elegante que la besa, a la vez que acaricia su cara, con un gesto tan delicado y tierno que hasta se puede sentir el tacto suave de su piel.

## La pigmentación

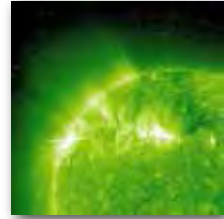
El color de la piel ha sido una característica fenotípica crucial en la historia de la humanidad, hasta el punto de que las razas se designan según el color de su piel. A través de la historia, los diferentes colores de piel han cautivado la atención de descubridores, historiadores y poetas, seducidos por las diferentes tonalidades de la piel en distintas regiones del planeta. Es posible que en algún momento y por diferentes motivos, todos hayamos experimentado situaciones en que nos preguntamos: ¿por qué es que las personas tienen pieles de tan diferentes colores?

## Radiaciones solares

La melanina es un polímero de composición relativamente variable y derivado en todos los casos de un aminoácido esencial: la tirosina (Tyr). Se encuentra en las células confinado en un compartimento membranosos denominado melanosoma.

Es el pigmento más importante de la piel. Se distribuye a lo largo de todos los

estratos de la epidermis, así como de las capas del pelo emergente. Es la responsable de las coloraciones marrones, amarillentas y rojizas, tanto de la piel, como en los cabellos.



La función más importante de la melanina, sin embargo, no es aportar una coloración estética o característica a la epidermis, sino defender las capas profundas de la piel de los efectos deletéreos de la radiación ultravioleta.

El sol emite radiación electromagnética que llega a la tierra proporcionando la luz, la energía y el calor indispensables para la vida. La mayor parte de la radiación que llega a la tierra pertenece a la franja infrarroja. Se trata de una radiación de longitud de onda larga. Esta no pertenece al rango visible y es la encargada de proporcionar calor.

Se trata de radiaciones de baja energía y salvo las quemaduras por exceso de calor, no presentan efectos perniciosos sobre nuestra piel.

La luz visible facilita nuestra visión y nos permite diferenciar los colores. Su longitud de onda es inferior a la de los infrarrojos. Al igual que ocurre con la radiación infrarroja no presenta efectos perjudiciales de importancia.

Las radiaciones de longitud de onda más baja son más energéticas. Y en su mayor parte, perjudiciales para la salud. Las radiaciones más energéticas y peligrosas, como los rayos cósmicos o los rayos gamma no llegan a la superficie terrestre, pues son retenidos por la ionosfera.

En cambio, una parte pequeña, pero im-

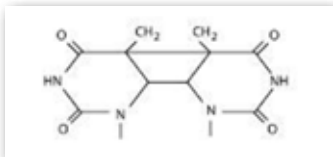


portante, de la radiación ultravioleta sí es capaz de alcanzar la superficie terrestre. La mayor parte es retenida por la ionosfera y por la capa de ozono, pero una parte de la radiación es capaz de escapar de la retención y llegar hasta la superficie.

Dentro de la radiación ultravioleta encontramos tres franjas diferenciadas. Las de menor longitud de onda, que así mismo son las más energéticas y peligrosas para la salud, son las radiaciones UVC. Apenas llegan a la superficie, pues son retenidas en su mayor parte por la capa de ozono.

Las franjas de UVB y UVA llegan a la tierra en cantidades significativas. La más energética y peligrosa, la UVB, llega en menor proporción, mientras que la UVA, menos energética, llega en mayor proporción.

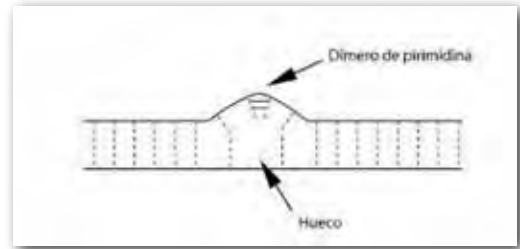
Estas radiaciones son ionizantes y provocan daños de diversa índole sobre células y tejidos. Por ejemplo, alteran los enlaces químicos y provocan transformaciones en proteínas. Además, tienen capacidad de generar radicales libres.



Dímero de pirimidina.

Aunque quizás el daño más importante es el que causan sobre el ADN, pues son capaces de generar dímeros de timina (una de las bases xánticas responsables del código genético). Los dímeros de timina ocasionan mutaciones en el ADN celular, lo que se puede traducir en proteínas mal conformadas, defectos en la regulación de fabricación proteica o en el peor de los casos transformación de la célula en tumoral.<sup>23</sup>

No es de extrañar, por lo tanto, que la piel posea un sistema para defenderse de estas radiaciones. La melanina absorberá la radiación ultravioleta impidiendo que



Dímero de pirimidina: mutación.

ocasiona daños severos en los tejidos inferiores.

### Melanocitos

Los melanocitos son células de morfología estrellada y ubicadas fundamentalmente en el estrato basal de la epidermis. Poseen una serie de prolongaciones que se introducen entre los queratinocitos vecinos, lo que le ayudará a cederles los granos de melanina.

La proporción de melanocitos en la capa basal de la epidermis es variable en función de la zona de piel. Hay zonas con mayor proporción, como la cara y zonas con menor proporción, como la cara interna de los antebrazos o las piernas. No obstante, el promedio rondará un melanocito por cada diez queratinocitos basales.

Son fácilmente identificables tanto por su morfología peculiar, como por la cantidad de melanosomas que presentan (listos para ser enviados a las células vecinas). Además, no forman desmosomas con los queratinocitos adyacentes (los desmosomas son muy abundantes en estos estratos cutáneos y capilares).<sup>24</sup>

#### ■ Melanogénesis: ruta celular

La melanina se fabrica en los melanocitos siguiendo la ruta clásica retículo - aparato de Golgi. Es decir, una ruta similar a la que seguiría si fuese una proteína que se va a exportar, aunque ni la melanina es una proteína en sentido estricto, ni el proceso de cesión a los queratinocitos es una exportación al uso.

El melanosoma se fabricará primero como un sistema de endomembrana sin nada de melanina. A este sistema de endomembrana se enviarán, mediante la ruta retículo - Golgi, la familia de enzimas encargados de realizar la ruta química que lleva a la fabricación de melanina.

Del retículo endoplasmático parten hacia el Golgi vesículas cargadas de proteínas que constituirán la estructura del melanosoma.

Las proteínas estructurales comienzan a formar una estructura espiral dentro del endosoma. Comenzamos entonces a hablar de melanosoma I. En el melanosoma I no solo carecen de melanina, también carecen de los enzimas de la ruta de fabricación del polímero. La principal proteína estructural, responsable de la formación de la estructura espiral, se denomina PMEL.

Al melanosoma I comienzan a llegar vesículas del aparato de Golgi cargadas de proteínas que formarán la ruta enzimática. De entre estos enzimas, el más importante y característico es, sin duda, la tirosinasa, por tratarse del enzima que cataliza las dos primeras reacciones de la ruta. Se trata, además, de un enzima exclusivo de los melanocitos.

Cuando el melanosoma I comienza a recibir los enzimas de la ruta de fabricación de melanina pasamos a hablar de melanosoma II. En el melanosoma II la tirosinasa no ha comenzado a fabricar la melanina, pues se encuentra en forma de protirosinasa, una versión inactiva del enzima.

Tras llegar al melanosoma, la protirosinasa se asociará de alguna forma a las proteínas estructurales (PMEL) y se transformará en tirosinasa, activándose y comenzando a fabricar melanina. Cuando la tirosinasa se activa y comienza la acumulación de melanina decimos que hemos pasado al melanosoma III.

Cabe destacar que al melanosoma III pueden seguir llegando vesículas cargadas de protirosinasa provenientes de la ruta retículo - Golgi.

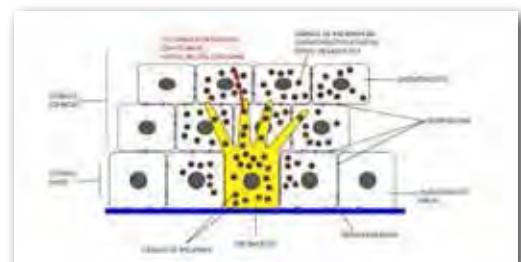
Poco a poco el melanosoma va cargándose de melanina, lo cual es fácilmente apreciable pues su color se torna cada vez más oscuro. Llegará un punto en el que los precursores de la melanina, fundamentalmente el aminoácido inicial de la ruta, la tirosina (Tyr) se agoten y la melanogénesis irá decayendo. Al final, con el melanosoma cargado de melanina, la tirosinasa acaba por inactivarse. La estructura fibrilar de soporte resulta inapreciable. Nos encontramos en el melanosoma IV.<sup>25</sup>

El proceso de traspaso se denomina secreción citocrina y no está totalmente aclarado. Se trata de un sistema con



Melanogénesis: ruta celular

similitudes a la fagocitosis, es decir, da la sensación de que el queratinocito fagocita (o devora) una parte de la prolongación del melanocito cargada de melanosomas.



Esquema: Unidad melano-epidérmica.

De este modo los melanosomas se van acumulando en el citoplasma de los queratinocitos, sobre todo en el estrato espinoso. Un solo melanocito cederá melanosomas a un promedio de unos 36 queratinocitos. Se constituye la unidad melano-epidérmica:

#### ■ Melanogénesis: ruta enzimática

Se trata de una serie de reacciones en cadena que, partiendo de un precursor común, la tirosina, dan lugar a toda una familia de compuestos, las melaninas. Pues, aunque hemos hablado de la melanina en general, se trata de toda una familia de compuestos.

Básicamente, podemos dividir las melaninas en dos grandes grupos: eumelaninas y feomelaninas. Las eumelaninas son polímeros pobres en azufre y aportan las coloraciones más oscuras, desde pardas y marrones hasta el negro. Las feomelaninas son polímeros ricos en azufre y aportan coloraciones amarillentas y rojizas. Se sabe que se pueden fabricar melaninas a partir de mezclas de precursores de eumelaninas y feomelaninas, obteniéndose así melaninas mixtas, con coloraciones intermedias.

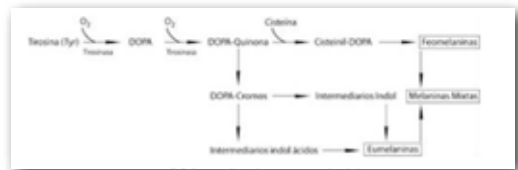
El color de piel individual de cada persona deriva de la proporción y mezcla de cada uno de estos tipos de melaninas.

El primer paso de la melanogénesis es la oxidación del aminoácido tirosina y es común a la fabricación de todos los tipos de melanina. Se trata de una doble oxidación catalizada por el enzima tirosinasa, se lleva a cabo con consumo de oxígeno y transformará la Tirosina en DOPA (Dioxfenilalanina) y la DOPA en DOPA-Quinona.

En este punto la ruta diverge en dos grandes ramas que darán lugar a los dos grandes grupos de melaninas. Por un lado, la DOPA-quinona puede sufrir reacciones que la transformen en

intermediarios DOPA-cromo. Los DOPA-cromo pueden seguir dos grandes grupos, transformándose en intermediarios indol o en intermediarios indol ácidos. Ambas ramas de esta primera ruta acabarán confluyendo en la fabricación de las eumelaninas.

Por otro lado, la DOPA-quinona puede reaccionar con otro aminoácido, la cisteína (Cys), que es rico en azufre y dar lugar a Cisteín-DOPA. Sucesivas transformaciones de la Cisteín-DOPA acabarán dando lugar a las feomelaninas (que como derivan de la Cisteín-DOPA, que es rica en azufre, serán también melaninas ricas en azufre).<sup>26</sup>



Melanogénesis: ruta enzimática.

#### ▫ Coloración de la piel

La coloración de la piel dependerá entonces de varios factores. Por un lado, de los tipos de melanina que se fabriquen. Por otro, del número de melanocitos presentes en la piel. Y, por último, de la velocidad a la que estos trabajen.

Un factor muy importante es el tamaño de los melanosomas. Personas con coloraciones cutáneas oscuras presentan melanosomas de mayor tamaño. Y también es muy variable la capacidad de los melanocitos de fabricar melanosomas. Los melanocitos de personas con pieles oscuras fabrican melanina a mucha más velocidad.

Además, los colores pardos se deben a mayor proporción de eumelaninas, las pieles más claras poseen más proporción de feomelaninas.

#### ▫ Control de la melanogénesis

La melanogénesis es un proceso muy controlado. Por un lado, existen una serie de condicionantes genéticos que hacen que un individuo fabrique más o menos melanina; ya comentamos que el número de melanocitos es aproximadamente el mismo en todas las personas, variando sobre manera la actividad de los mismos. También existe un cierto control hormonal: hay varias hormonas implicadas. Las dos hormonas principales que controlan el proceso son segregadas por la hipófisis, tratándose de la ACTH (adrenocorticotropina) y la MSH (hormona melanocito estimulante), que estimulan la melanogénesis. También está implicada la LPH (hormona lipotropa o lipotropina), que también estimula la melanogénesis. El MIF (factor de inhibición de la MSH, fabricada por el hipotálamo) disminuye su síntesis.

Los estrógenos y gestágenos alteran la secreción, aunque quizás no se trate de acciones directas, sino más bien reacciones cruzadas (actúan sobre otras hormonas que acaban alterando las secreciones de ACTH y MSH), por eso durante el embarazo, la menopausia o después de tumores ováricos son frecuentes las alteraciones en la pigmentación de la piel (derivados de alteraciones en la melanogénesis).

También influye la temperatura: al subir la temperatura, se estimula la melanogénesis. La radiación ultravioleta también la estimula (provoca la pigmentación tardía). Pero, además, la luz ultravioleta estimula la oxidación de la melanina, transformándola en un producto más oscuro (pigmentación inmediata).

Algunos metales pesados, como el arsénico (As), plata (Ag) u oro (Au)

pueden combinarse con la melanina, provocando coloraciones características. Además, desplazan al cobre de su centro activo, provocando despigmentación. El metal más clásico que provoca despigmentación por esta causa es el mercurio (la enfermedad derivada de la intoxicación por mercurio se denomina saturnismo). Los oxidantes aclaran el color de la melanina. Por eso los oxidantes potentes, como el agua oxigenada o la hidroquinona, provocan despigmentación de la piel y el cabello.

*El fototipo cutáneo de una persona define su capacidad de reacción ante la exposición solar. En gran medida, es básico para observar la obtención de un bronceado y elegir un factor de protección solar.*

Realmente nos identifica, nos diferencia y es una tarjeta importante de presentación.

La clasificación de Fitzpatrick es una herramienta para la diferenciación de los fototipos. Esta clasificación adjudica un valor numérico a cada fototipo, de 1 a 6. Cuanto mayor es ese valor numérico, más cantidad de melanina genera la piel.<sup>27</sup>

Es importante identificar en qué grupo encajamos mejor, según las características de nuestra piel.



▫ Fototipo

1. Fototipo I

- Piel muy pálida (pelirrojos).
- Frente a la exposición solar siempre se queman.
- Nunca se broncean.
- Suelen tener muchas pecas.

2. Fototipo II

- Piel clara.
- Frente a la exposición solar siempre se queman.
- Pueden adquirir un discreto tono de bronceado.
- Suelen tener bastantes pecas.

3. Fototipo III

- Piel morena clara.
- Frente a la exposición solar a veces se queman y a veces se broncean.
- El tono de bronceado que pueden adquirir es medio.
- Pocas pecas.

4. Fototipo IV

- Piel morena.
- Frente a la exposición solar nunca se queman.
- Siempre se broncea con tono intenso.
- No tienen pecas.

5. Fototipo V

- Piel oscura.
- Frente a la exposición solar nunca se queman.
- El tono de bronceado es muy intenso.
- No tienen pecas.

5. Fototipo VI

- Piel negra.
- Nunca se queman.
- La piel siempre está muy oscura.
- No tienen pecas.



### **Función de comunicación y expresión por la pigmentación exógena: Los Tatuajes**

*La piel receptora de estímulos y respuestas, humidificación, oxigenación, excretora de tóxicos, termorreguladora..., y la maravillosa función del tacto, sensibilidad, sensualidad, sexualidad, pigmentación y un largo número de funciones..., nos identifica.*



Decorar el cuerpo constituye una práctica humana de larga trayectoria. En la actualidad es una práctica de moda y tendencia extendida y habitual en las sociedades urbanas occidentales, pero sus inicios se encuentran en tiempos pretéritos y en lugares muy distantes del planeta por siglos incomunicados entre sí.<sup>28</sup>

La historia del tatuaje no es lineal. No tiene

un único punto de origen ni una evolución cronológica constante. Pero sí sabemos que la práctica del tatuaje es común a sociedades humanas muy diversas desde épocas lejanas y, como en otras costumbres, cada cultura posee su propio repertorio de formas, representaciones y motivos convencionales que enlazan con la concepción de la vida y la mitología que cada una se ha forjado.<sup>29</sup> La elección de los motivos y formas permiten comprender hasta qué punto el tatuaje se inscribe en la vida social y también la determina. El tatuaje sitúa al tatuado en su comunidad, explica las condiciones de su nacimiento, su posición social, su trayectoria y sus acciones. *Es una segunda piel y los motivos escogidos y de carácter colectivo lo convierten en un elemento capaz de expresar y mostrar el "ethos" de una determinada cultura expresado de forma sensible y externa a través del simbolismo social.*<sup>30</sup>

Arqueólogos y antropólogos han estudiado profusamente esta práctica que es posible situar a lo largo y ancho del planeta desde tiempos lejanos. Historiadores como Heródoto (5000 AC) han dejado constancia escrita de la práctica del tatuaje en diferentes culturas y con propósitos dispares.

La investigación de las diferentes culturas ha conseguido determinar la multiplicidad de sentidos y usos que la decoración corporal y el tatuaje revisten en diferentes etnias.

En muchas de ellas, el tatuaje ha sido utilizado como inscripción del individuo en una trama cultural más amplia siendo una de sus funciones más generalizadas la de aportar cohesión y mutua identificación dentro del grupo. Marc Blanchard (1994) añade a la identificación otras tres funciones: *la ceremonial propia de los ritos de pasaje, una función para alejar el mal o atraer el bien dotando al tatuaje de una cualidad protectora, y una función decorativa y erótica.*<sup>31</sup>

### Primeras manifestaciones del tatuaje

Ötzi, el llamado 'hombre de hielo', un cazador neolítico encontrado congelado en un glaciar entre Austria e Italia es el cuerpo

humano con piel más antiguo que se haya conservado y presenta varios tatuajes en el cuerpo, concretamente en la espalda y en las rodillas.<sup>32</sup>



En Egipto el tatuaje tenía una función mágica y espiritual y *estaba reservado para las mujeres, concretamente para las sacerdotisas.* Además, los grandes faraones se pigmentaban la piel por razones artísticas; aun su significado es un misterio. Algunos diseños encontrados en los sarcófagos tienen vigencia en la actualidad.

Hacia el año 1000 A.C. se estableció la práctica de tatuarse en la cultura oriental. Ganterpostula que las rutas comerciales entre la India, la China y el Japón son responsables de la introducción del tatuaje en estas sociedades, donde más adelante adquiriría un significado ritual; incluso, en algunas regiones carentes de recursos económicos el tatuaje se convirtió en una forma de imitar el kimono. *Con el tiempo, esta tendencia se convertiría en una tradición familiar caracterizada por marcar la piel de los hijos a partir de los tres hasta los 25 años de edad.*<sup>33</sup>

Según Cassab, el tatuaje en China comenzó a ser fuente de información no verbal permitiendo identificar a individuos



particulares para que de esta forma se les ofreciera un determinado trato, dependiendo del color, la cantidad y la región donde fuese ubicado podía representar rasgos de belleza, estado civil y actividades o trabajos específicos.<sup>34</sup>

Al mismo tiempo, los japoneses usaron la práctica del tatuaje como herramienta de *discriminación hacia los esclavos y los presos*. La imagen de criminalidad se refuerza cuando se asocia a la Yakuza, la mafia japonesa.

Ganter menciona que, al transformarse el tatuaje, los diseños plasmados en la piel tomaron un rumbo hacia lo extravagante y lo excéntrico generando una impresión antiestética y agresiva de sus portadores, sin contar el número de casos en los que se confundía un tatuaje por castigo delin cuencial y el tatuaje realizado por voluntad propia.

Por esta razón, el emperador Matsu hito (1876-1912) prohibió la práctica de tatuarse en vista de la apertura de Japón al occidente, esto con el fin de no generar impresión de salvajismo ante los extranjeros y anexo a ello posibilitar la expansión del comercio y cultura de la región.<sup>35</sup>



En la civilización occidental ha primado -aunque con excepciones- la prohibición de alterar el cuerpo. Esta prohibición proviene de preceptos del Antiguo Testamento (Levítico 19:28, Deuteronomio 14:1, Jeremías: 16:6) que fueron asumidos por las religiones monoteístas. Así, una prácti-

ca muy extendida va quedando progresivamente prohibida en gran parte del mundo antiguo.

*Heródoto explicó que tanto los escitas como los tracios utilizaron el tatuaje como señal de que su portador era miembro de la nobleza. Para los griegos y romanos el tatuaje era útil para señalar el rango y la posición social, además servía para diferenciar jerarquías militares y la propiedad de un esclavo.*<sup>36</sup>

En la época romana, Constantino I, el primer emperador romano cristiano, dictó leyes que prohibían el uso de cualquier tatuaje, llegando así a ser despreciados por el pueblo, tanto que también marcaban con tatuajes a los criminales para mayor deshonra.

De manera general, el cristianismo rechaza el tatuaje, que se percibe como una alteración de la imagen divina a través del cuerpo, hasta el punto de condenarlo totalmente durante la Edad Media, cuando se catalogó a estas prácticas como diabólicas y pecadoras.

En la época de las cruzadas, los caballeros templarios se realizaban cruces en los brazos y manos como muestra de querer recibir una sepultura cristiana en caso de fallecer en la batalla.

### Una presencia mundial

Las tribus de Polinesia son las comunidades donde la tradición está más consolidada y se caracteriza por sus figuras geométricas que pueden llegar a cubrir absolutamente todo el cuerpo. El enriquecimiento de los motivos se prolonga a lo largo de toda la vida de la persona y define su lugar en la jerarquía.





### El tatuaje contemporáneo

Después de siglos de decaimiento y prohibición, el tatuaje revive en Europa en el siglo XVIII a partir de los relatos del Capitán Cook. Cook era famoso por sus viajes a través del océano pacífico y tenía como costumbre plasmar en su cuerpo símbolos y coordenadas que advirtieran sobre las experiencias vividas en cada lugar que visitó.<sup>37</sup>

Fueron los ingleses y los franceses quienes empezaron a exhibir los cuerpos tatuados provenientes de allende los mares. Con el tiempo, los marinos que regresaban tatuados de travesías transcontinentales sustituyeron a los “salvajes” en las exhibiciones. En efecto, los europeos en contacto con las poblaciones autóctonas adoptaron el tatuaje usando los signos de aquellas culturas que habían visitado añadiéndole un repertorio visual propio de su condición de marinos. Por ello en Europa el tatuaje fue visto como una costumbre importada por hombres de mar y dado que, en muchas ocasiones, esos marinos son delincuentes que se embarcan en largos viajes para poder escapar de la justicia, la práctica del tatuaje se ve rápidamente asociada al mundo marginal y a la delincuencia.

La historia del tatuaje en Europa en el siglo XIX quedará fundamentalmente documentada por los expertos criminalistas como Lombroso y Lacassagne quienes postulaban que el tatuaje constituía una expresión de degeneración o de atavismo en el carácter. Evidentemente, la práctica del tatuaje carcelario se realizaba con medios caseros y muy rudimentarios y sus resultados eran acordes a las condiciones elementales de su ejecución, pero esto comenzó a cambiar a partir de la creación de la máquina eléctrica de tatuar.<sup>38</sup>

A partir de los años sesenta y setenta del siglo XX, la comunidad hippie adopta el tatuaje y lo valoriza como un arte más. Este entusiasmo permite una primera ola de popularización en Occidente. A partir de los

ochenta, las culturas punk, heavy, roquera y motera difunden el tatuaje entre los jóvenes. Se caracterizó por un repertorio de motivos e inscripciones variable pero bastante prototípico que, por lo general, aludía a la pertenencia de su portador a un grupo, unos gustos, etc. El tatuaje como medio de identificación grupal.<sup>39</sup>

Estas nuevas condiciones hicieron que aumentara el número de personas tatuadas. Con el paso del tiempo y el desarrollo de la técnica, con la proliferación de un renovado repertorio de temas y diseños, y con el progresivo relajamiento del prejuicio, la extensión hacia todos los segmentos sociales y etarios, junto con la creciente presencia mediática de personajes famosos ostentando sus tatuajes, el panorama del tatuaje inició una transformación notable que se extiende hasta nuestros días.

*Los tatuajes son signos de identidad personal o grupal, la piel permite esta expresión.*

## Patología cutánea

### Lesiones elementales. Semiología de la piel

#### Aproximación al diagnóstico dermatológico:

Cuando el estudiante de medicina o el médico se enfrenta a una alteración dermatológica, debe afrontar el diagnóstico de una forma estructurada, siguiendo metódicamente una serie de pasos que se describen en este texto hasta llegar al diagnóstico y que están resumidos en la tabla 1.

Tabla 1. Pasos a realizar en el diagnóstico dermatológico

- I. Impresión clínica inicial
- II. Historia médica previa
- III. Examen físico cutáneo
  - A. Identificar las lesiones primarias
  - B. Identificar las lesiones secundarias
  - C. Identificar los patrones morfológicos

- D. Identificar los patrones de distribución
- E. Identificar causas etiológicas
- F. Identificar causas estructurales
- IV. Examen físico general
- V. Historia de las lesiones cutáneas
- VI. Estudios Complementarios
- VII. Diagnóstico y Diagnóstico diferencial

**I. Impresión clínica inicial:** ¿Está el paciente enfermo?

**II. Historia médica previa:** Enfermedades previas, medicaciones previas, historia familiar de enfermedades sistémicas y cutáneas.

**III. Examen físico cutáneo:** Consiste en realizar un examen detallado de la piel, pelo, uñas y membranas mucosas, describiendo las lesiones primarias y secundarias, la morfología de las lesiones, tanto de las lesiones individuales incluyendo el color, tamaño, consistencia, como la agrupación de las lesiones. También hay que describir la distribución de las lesiones en relación a las zonas de afectación, el patrón de distribución la extensión y las estructuras anatómicas involucradas en las lesiones cutáneas.

A. **Lesiones primarias:** son lesiones que aparecen de novo sin lesiones previas. La mayoría de las enfermedades cutáneas presentan alguna lesión de novo el algún estadio de su evolución.

1. **Mácula:** área plana de la piel de color diferente de la piel normal, suele describirse con un adjetivo que califica el color: eritematosa, pigmentada, purpúrina.
2. **Pápula:** lesión circunscrita, elevada y sólida de tamaño inferior a 1 cm.
3. **Nódulo:** lesión elevada, sólida de tamaño mayor de 1 cm, cuando la lesión tiene carácter inflamatorio puede utilizarse el término de tubérculo.

4. **Tumor:** lesión sólida, sobrelevada de mayor tamaño con tendencia a persistir.
5. **Vesícula:** lesión elevada llena de líquido de menos de 1 cm.
6. **Ampolla:** lesión elevada, llena de líquido de más de 1 cm.
7. **Pústula:** lesión elevada llena de pus de menos de 1 cm.
8. **Habón:** elevación circunscrita de la piel, de forma y dimensiones variables, edematosa y de evolución fugaz con pocas horas de durac

Otras lesiones primarias:

1. **Placa:** lesión elevada de la piel de más de 2 centímetros de diámetro formada por la coalescencia de varias pápulas o nódulos.
2. **Quiste:** cavidad cerrada, con revestimiento interior epitelial, endotelial o fibroso, conteniendo líquidos o semisólidos.
3. **Absceso:** colección localizada de pus en una cavidad (de más de 1 cm).
4. **Petequia:** extravasación de sangre en la piel.
5. **Equínosis:** extravasación de sangre en la piel de mayor tamaño.
6. **Púrpura:** extravasación de sangre en la piel de hasta 2 mm, que puede ser palpable.
7. **Angioedema:** edema difuso de la dermis y tejido subcutáneo.
8. **Comedones:** presencia de un tapón de queratina y restos sebáceos en el folículo pilo-sebáceo.
9. **Surco:** línea más o menos tortuosa, algo sobrelevada, de color variable, producido por el ácaro de la sarna.
10. **Telangiectasia:** dilatación visible de vasos cutáneos de pequeño tamaño.
11. **Poiquilodermia:** combinación de atrofia, hiperpigmentación reticulada y telangiectasias.

12. *Esclerosis*: induración de los tejidos subcutáneos.
13. *Infarto*: área de necrosis cutánea por oclusión de los vasos.
14. *Gangrena*: muerte tisular, generalmente debida a la pérdida del riego sanguíneo.

Cuando se describen las lesiones elementales primarias, los términos pueden ser combinados.

B. *Lesiones secundarias*: son las lesiones que aparecen a partir de alguna alteración patológica de la piel y son:

1. *Costra*: concreciones de serosidad, pus, sangre y detritus dermo-epidérmicos o sus combinaciones.
2. *Escamas*: lesiones secas derivadas del estrato córneo, ocurren en patologías secas con aumento de la producción de queratina.
3. *Excoriaciones*: erosión producida por el rascado, suele ser lineal e indican un proceso prurítico.
4. *Erosión o úlcera*: situaciones en las que se pierde la superficie cutánea. Las erosiones son superficiales y las úlceras más profundas.
5. *Cicatrices*: marcas permanentes derivadas de un daño dérmico, pueden ser atróficas, hipertróficas o queloides.
6. *Fisuras*: grietas cutáneas que aparecen sobre piel seca y en afectaciones cutáneas crónicas.
7. *Atrofia*: pérdida del espesor y consistencias normales de la piel.
8. *Esclerosis*: áreas de endurecimiento de la piel, debido a daño dérmico.
9. *Liquenificación*: expresión clínica del engrosamiento de la piel, se caracteriza clínicamente por la prominencia de las estrías o surcos que normalmente la cubren.
10. *Infiltración*: aumento de espesor

de la piel, con participación de la dermis y, a veces, de tejidos más profundos, producida por inflamación o por neoformaciones tumorales.

11. *Goma*: nódulo que se reblandece y ulcera, evolucionando sucesivamente por los estadios de crudeza, reblandecimiento, ulceración y reparación.

Cuando se describen las lesiones se pueden combinar de las lesiones primarias y secundarias.<sup>40</sup>

### C. *Patrones morfológicos*:

1. *Forma de las lesiones individuales*: anular, iris, arciforme, lineal, redonda, oval, umbilicada, etc.
2. *Agrupación de las lesiones múltiples*: aisladas, diseminadas, agrupadas, herpetiformes, zosteriformes, anulares, arciformes, lineales, reticulares, etc.
3. *Color*:
  1. Difuso: rojo, pardo, grisáceo, blanco, azul, anaranjado, etc.
  2. ¿Blanquea con la diascopia?
  3. ¿Con la luz de Wood se acentúan los contrastes?
4. *Consistencia de la lesión*: blanda, dura, pétreo, seca, húmeda, móvil.

### D. *Distribución*:

1. *Extensión*: circunscrito, generalizado, universal.
2. *Patrón*: simetría, áreas expuestas, sitios de presión, áreas intertriginosas.
3. *Localización característica*: flexural, extensoras, intertriginosas, palmas y plantas, dermatotomal, tronco, extremidades inferiores, áreas expuestas, etc.

E. *Identificar las causas etiológicas*: Mediante la observación es posible ob-

tener algún dato que oriente hacia la causa etiológica de algún rash.

F. **Identificar las causas estructurales:** Mediante la observación de las lesiones cutáneas se ha de intentar determinar que estructuras histológicas están afectadas en la patología. Pudiéndose determinar la localización anatómica de la unidad reactiva afectada principalmente: epidérmica, dérmica, subcutánea, apéndices, o combinaciones de ellas.

IV. **Examen físico feneal:** si está indicado, con atención particular a los signos vitales, como linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia.

V. **Historia de las lesiones cutáneas:** 7 cuestiones principales:

1. ¿Cuándo empezó?
2. ¿Pica, quema o duele?
3. ¿En qué zona del cuerpo empezó?
4. ¿Cómo se ha diseminado?
5. ¿Cómo han cambiado las lesiones individuales?
6. ¿Existen factores desencadenantes?
7. ¿Ha recibido tratamientos previos?



Las lesiones elementales, abecedario del dermatólogo nos permite, describir, clasificar las patologías cutáneas en: dermatosis infecciosas, inflamatorias, autoinmunes, genéticas, paraneoplásicas, asociadas a manifestaciones sistémicas, lumínicas y tumorales.



## Tu piel habla de ti (algunas dermatosis en distintas etapas de la vida contada por pacientes)

La piel del bebé es 20 % a 30 % más delgada que la piel de un adulto. Tiene el mismo número de capas, pero cada una de ellas es considerablemente más delgada, lo que la hace muy delicada y sensible.

La capa más externa de la epidermis (la capa córnea) es particularmente delgada y las células están menos compactadas que las de la piel adulta. Las glándulas sudoríparas y sebáceas son también menos activas y, en consecuencia, la película hidrolipídica y el manto ácido protector son todavía relativamente débiles. Esto significa que la función de la barrera está deteriorada y que la piel del bebé es:

- Menos resistentes.
- Especialmente sensible a influencias químicas, físicas y microbianas.
- Propensa a la desecación.
- Más sensible a los rayos UV.

Los bebés tienen también una mayor dificultad que los adultos para regular su temperatura corporal. Esto obedece a las siguientes causas:

- El área de la superficie de su cuerpo es relativamente grande.

- Sus glándulas sudoríparas son menos activas.
- Su circulación cutánea se adapta todavía con bastante lentitud.



La piel del bebé es 20 % a 30 % más delgada que la piel de un adulto.



Los bebés tienen menos pigmentación cutánea y más dificultad para regular su temperatura corporal.<sup>41</sup>

**Etapa del bebe:** piel comunicadora (narrado como madre del lactante)

*Mientras duermes plácidamente, observo con detalle todo lo que te rodea. Tus ojos, tu nariz, tus piernas casi sin movimiento y la perfección de tus diminutas manos. Eres tan suave que muy pocas personas se atreven a cogerte en brazos o incluso acariciarte. Eres delicado y tus movimientos son tan lentos que cualquier gesto que no hayas hecho me indica la existencia de algún cambio en tu anatomía.*

*No podría describir con exactitud el color de tu piel. Hay días en los que tu piel es de un rosa intenso y días en los que ni siquiera el rosa más pastel se acerca a la sutileza del color que te define.*

*Me extraña cuando tu piel cambia de color. Ya no sé si es algo de lo que debería preocuparme, o simplemente es un signo externo de la temperatura que tiene tu cuerpo. Todavía no puedes hablar, ni siquiera puedes pronunciar una palabra que me indique cómo te encuentras.*

*A pesar de ello, tu piel siempre está comunicándome algo. Quizá sea la manera de expresarte; es por ello que no puedo dejar de observarte.*



### Etapa infantil:

A los 4 años de edad, la piel y sus anejos (como el cabello, las uñas y las glándulas) están un poco más maduros. No obstante, la piel de los niños es todavía más delgada y tiene menos pigmentación que la piel del adulto. A causa de estos mecanismos autoprotectores está menos desarrollada y la piel joven es especialmente sensible a la radiación UV. A los 4 años de edad la piel madurará ligeramente, pero es todavía muy sensible.<sup>42</sup>

A los 12 años de edad, la estructura y la función de la piel del niño corresponden a las del adulto.





**Niñez:** piel como medio (narrado como niño)

*Me pica. Me pica. Me pica. Me pica. Papá no quiere que me rasque, pero es que es imposible. Tengo cientos de pupas por las piernas y brazos, pero me da igual. Quiero rascarlas todas. No paran de ponerme cremas y solo dicen que me esté quieto. Claro, como todos ellos no tienen esto, es fácil decirlo. Qué sabrán ellos.*

*Llevo varios días así y es como si me hubiese peleado con una colonia entera de mosquitos. Me rasco hasta el pelo y ayer me hice daño. Este picor es inaguantable.*

*Me noto más rojo que antes. No porque me rasque más, sino porque he cambiado de color. Es como si de repente esas pupas me hubiesen contagiado todo el cuerpo y ahora solo tuviese calor. Es una sensación rara, espero que pase pronto.*



### Etapa adolescencia:

Los cambios hormonales de la pubertad pueden producir efectos sobre la piel, especialmente sobre la cara, los hombros, el pecho y la espalda. El incremento de la producción de sebo y la alteración del desprendimiento de los corneocitos puede dar lugar a que la piel llegue a ser grasa y con tendencia al acné. Esto suele des-



aparecer a medida que el adolescente madure, aunque en algunos casos, especialmente en mujeres, el acné puede extenderse hasta la edad mediana y más allá.

Los cambios hormonales pueden causar irregularidades cutáneas que pueden desaparecer posteriormente.

**Adolescencia:** piel como reacción (narrado como adolescente-pareja)

*Estamos juntos cada tarde de viernes. Después de las clases nos merecemos un buen batido de chocolate, aunque ella diga que no le sienta demasiado bien porque le salen granos.*

*Es increíblemente suave su cara. Su piel, en general.*

*Yo también tengo lo que los médicos llaman técnicamente "acné". Y créeme, es horrible..., no por la apariencia física, porque ya a eso te acostumbras y pasa a ser un dato secundario casi sin importancia. Al fin y al cabo, somos todos chavales que pasamos por los mismos baches y es raro ver una piel tan lisa en el instituto.*

*Me refería a que es horrible porque duele mucho. Parece que la piel se te estreche y no tenga más hueco.*

*Sin embargo, ella tiene menos acné que yo. Aunque a ella le preocupa más el tema del crecimiento del vello. Dice que tiene que depilarse cada dos por tres y que a veces, le pasa factura a la piel. Yo también se lo he notado. Esa irritación que pasa incluso a ser molestia y picor. No es agradable tener acné, pero mucho menos tener rojeces en la cara.*



### Etapa de la madurez:

Aunque la genética, el estilo de vida y el medio ambiente determinarán la etapa en la cual la epidermis y la dermis comienzan a volverse más delgadas pero, a partir de los 25 años, pueden aparecer los primeros signos de envejecimiento, normalmente como líneas finas.

Cuando la piel comienza a afinarse, su función de barrera y su protección natural contra los rayos UV también disminuyen de manera gradual.

La masa de colágeno y la flexibilidad también comienzan a agotarse a una tasa de aproximadamente un 1 % cada año.

#### Durante los 30:

- La función barrera cutánea se debilita cada vez más.
- Los procesos metabólicos de las células comienzan a declinar.
- Aumenta la pérdida de humedad de la piel.
- Se reduce la elasticidad cutánea.

La humedad y la elasticidad se reducen y puede empezar la formación de arrugas.

Durante las siguientes décadas, la estructura cutánea cambia gradualmente:

#### Epidermis:

Se pierde la distribución ordenada de cada capa de la epidermis. Se forman menos células, aquellas existentes se encogen y las capas superficiales de la piel se afinan. Esto puede llevar a:

- Un aumento de la aspereza y la sequedad.
- Áreas de hiperpigmentación (conocidas como manchas por el edad).
- Cicatrización deficiente de las heridas y un mayor riesgo de infección de la piel.
- Los tejidos conectivos de la capa intermedia de la piel pierden su estructura fibrosa y capacidad para retener el agua,

y las fibras elásticas se degeneran, lo que lleva a la pérdida de la fuerza y la elasticidad, además de que aparecen líneas finas y arrugas, las cuales se transforman en arrugas profundas a medida que la piel madura.

La capa más profunda, de tejido graso, se reduce gradualmente, con el resultado de pérdida de volumen y pérdida de densidad. La energía de la piel también se reduce y la piel llega a ser menos adaptable a la presión.<sup>43</sup>

**Madurez:** piel como identidad (narrado como el adulto)

*Suena el despertador. 6:45. Despiértate, levántate, aséate, vístete y vuelta a empezar. Cada vez que me miro al espejo por la mañana soy capaz de ver todo lo que me ha costado llegar a ser quien soy. Mi cara, en general. Ves cómo las arrugas juegan sus pasadas acampando a sus anchas, bienvenidas sean. Cada arruga esconde un gesto, una lágrima o una risa desenfrenada. La piel va dejando su delicadeza y es algo más dura que cuando estaba en los veinte; ni bien ni mal, pero sé que esa dureza ha venido para quedarse. El cabello, al contrario, pierde fuerzas. Lo que antes parecía atractivo, ahora va perdiendo su forma y se debilita. El sol que antes adoraba ahora me aporta respeto. Ya no por las manchas, sino por el picor y el volver a mantener el color de mi piel. No me gusta descamarme como los camaleones, ni mucho menos verlo día tras día.*







### Etapa de ancianidad:

- Disminuye la capacidad natural de la piel para producir lípidos y baja la producción de Ácido Hialurónico y colágeno, lo que origina sequedad, deshidratación y arrugas profundas.
- Se desacelera la regeneración de la piel y esta se vuelve cada vez más fina, lo que provoca la pérdida de volumen y la pérdida de elasticidad. La cicatrización de las heridas también se ve alterada.
- Aumenta la sensibilidad a los rayos UV y la piel está propensa a la hiperpigmentación (por ej.; manchas por la edad).

La regeneración declina y la sensibilidad a los rayos UV puede aumentar.

Desde el final de la década de los 70 en adelante, la función inmunitaria de la piel se reduce, haciendo que sea más vulnerable a la infección.

La infección de la piel puede aumentar a causa de una función inmunitaria reducida.<sup>44</sup>

**Ancianidad:** piel como sutiliza (narrado como el nieto)

*A mí me gusta acariciar su piel. A veces juego con sus manos porque tienen más colores que las mías. Es como si fuese un dalmata, pero de diferente color y formas. Siempre me dice que me ponga crema solar para evitar esas manchas, aunque no lo entiendo. Mis brazos son más aburridos que los suyos, no hay nada que se distinga. Cuando ella me abraza huele demasiado a perfume, y me gusta porque*

*siempre huele a ella. Mamá siempre me cuenta lo muchísimo que se cuida, mamá también la admira como yo. Cuando sea tan mayor como ella quiero ponerme tantas cremas como me sea posible, igual que sus gafas de sol para protegerse las manchas de su cara. A mi abuela no le gustan esas manchas, dice que la piel se le hace áspera y se seca de mirarla. A mí me gusta, porque significa que su piel ha tenido mucha vida.*



### Estados anímicos que pueden afectar a tu piel

La piel es considerada el reflejo de las emociones, es por esto que el estado de ánimo y nuestros sentimientos diarios pueden afectar severamente su apariencia y su bienestar.

Estos cambios pueden aparecer sobre piel sana o bien agravar una patología cutánea previa.

#### Estrés:

Entre las reacciones del estrés en la piel podemos encontrar:

- *Arrugas y líneas de expresión.* Fruncir el ceño es la expresión más común cuando nos encontramos estresados y así mismo, es la arruga más habitual en el rostro de muchas personas.
- *Piel opaca.* El descanso y relajación tanto física como mentalmente, mantiene la piel sonrosada, evitando la palidez por vasoconstricción.
- *La producción de cortisona se ve incrementada* cuando estamos bajo situaciones estresantes, esto causa un incremento de grasas corporales; por su parte, las glándulas sebáceas comienzan

a producir mucho más sebo para la piel, sobre todo del rostro, y en conjunto todo esto causa la rápida producción de pápulas y comedones en la piel.

- **Caída grave del cabello.** En pequeñas partes del cuero cabelludo se puede caer totalmente el pelo, también es llamado alopecia areata o universal. Afecta normalmente a los hombres y en menores casos a mujeres (normalmente mayores de 40 años), el estrés es el principal causante de esta terrible enfermedad.

### **Depresión o tristeza:**

- **Ojeras.** Este es uno de los terribles problemas que surgen en la piel al sufrir de tristeza, ya que a casusa de los trastornos de sueño que pueden presentarse, las ojeras serán mucho más notorias cada vez.
- **Opacidad o color grisáceo en la piel.**

### **Miedo o inseguridad:**

Este es el sentimiento que nos invade cuando estamos pasando por una situación de peligro, donde se libera adrenalina la cual ralentiza y reduce la circulación de la sangre. Es natural tener miedo en algunas ocasiones, pero debemos tratar de tranquilizarnos y respirar profundo ante la situación.

El miedo en la piel tiene reacciones negativas como:

- **Palidez.** Por el decaimiento en la rapidez de nuestra circulación natural, podemos presentar síntomas como labios descoloridos, ojos hundidos, ojeras más pronunciadas y una tonalidad de piel más blanquecina de lo común.
- **Pelos de punta o piloerección.** Cuando tenemos miedo, estamos emocionados, enamorados, tenemos frío o experimentamos una nueva sensación, los diminutos músculos que están en la base capilar se contraen y logran que cada uno de los pequeños vellos que recubren la piel se levanten, causando una sensación un poco incomoda en el resto del cuerpo.

### **Irritabilidad o molestia frecuente:**

- **Enrojecimiento en el rostro y otras zonas del cuerpo- Dermatitis atópica.** Es una patología

que causa inflamación y prurito en la piel, además de resequeidad y lesiones graves, esto puede ser causado por tensiones emocionales, el clima e incluso alergias a algunas comidas.

- **Caída del cabello o aparición de canas.** Las canas son comunes en las personas mayores, pero en algunos casos las canas pueden darse precozmente cuando se trata de personas que siempre permanecen enojadas o manejan altos niveles de molestia a diario. Así mismo, la caída del cabello es otra de las consecuencias de este estado de ánimo, existe algunos casos en los cuales puede surgir alopecia o calvicie.
- **Líneas de expresión.** Pasa exactamente igual que con el estrés, al fruncir el ceño y hacer diferentes expresiones faciales permanentes, la piel se arruga y formará nuevas líneas de expresión.



## **Envejecimiento de la piel**

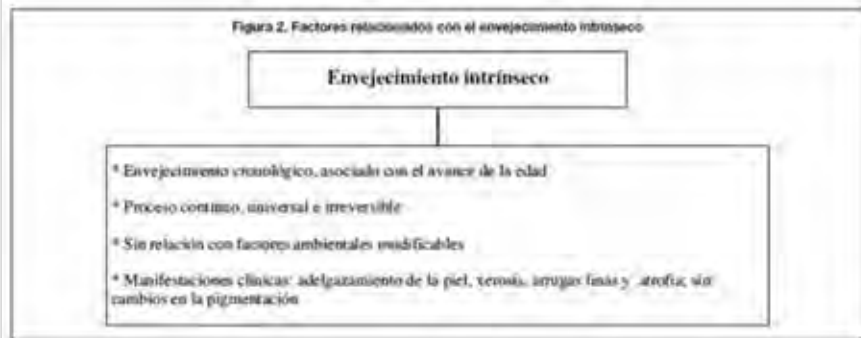
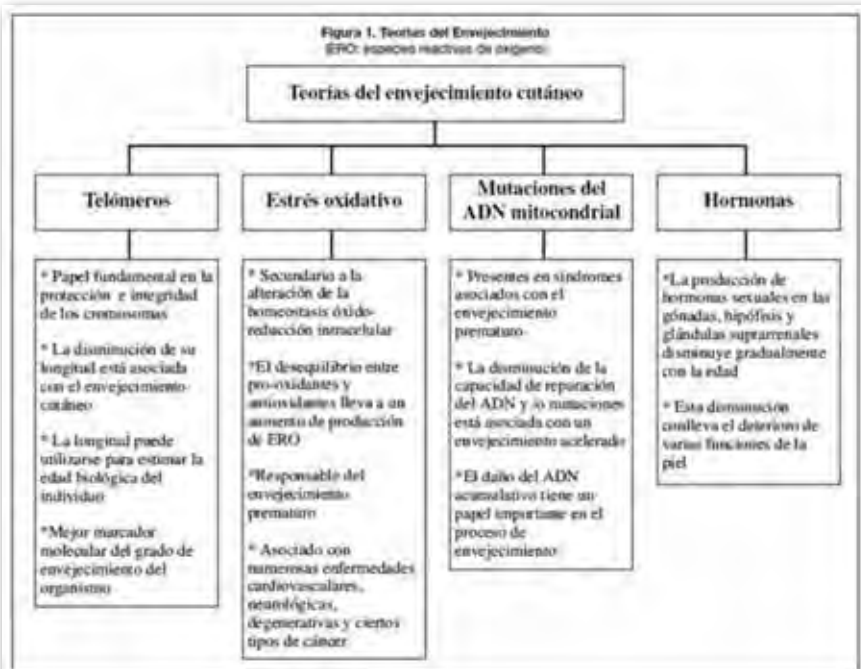
El envejecimiento de la piel es un proceso fisiológico normal que está genéticamente programado, pero puede acelerarse como resultado de la combinación de todos los eventos biológicos que ocurren en el curso de la vida.

Por lo tanto, es muy dependiente de nuestro comportamiento y no todos somos iguales al envejecimiento de la piel.

El envejecimiento cutáneo es el resultado de dos procesos biológicos diferentes que pueden ser concomitantes: el envejecimiento intrínseco vinculado al paso del tiempo y el envejecimiento extrínseco influenciado por factores ambientales, siendo la más conocida la exposición a los rayos UV, contaminación del aire, consumo de tabaco, abuso de alcohol y desnutrición.<sup>45-47</sup>



Ejemplo de envejecimiento intrínseco y extrínseco.





Las características de la piel inherentemente envejecida son:

- \* La piel es más seca y rugosa debido a cambios en el estrato córneo: la adherencia de los corneocitos y la hidratación del estrato córneo se ven disminuidas. Por otro lado, el grosor del estrato córneo permanece sin cambios.
- \* El grosor de la piel disminuye debido a la atrofia de la dermis y la epidermis; la renovación de los queratinocitos se ralentiza, su alineación es menos regular y muestran formas, tamaños y colores menos homogéneos. La unión dérmica-epidérmica se aplana con desaparición de las crestas epidérmicas, doblando la lámina densa y anclando al complejo fibrilar dérmico. Estos cambios están en la raíz de la desaceleración de la curación piel vieja y la formación de desprendimientos y burbujas después del trauma.<sup>48,49</sup>
- \* Actividad y número de melanocitos (10 a 20% por década desde 30 años) disminuye, lo que disminuye la capacidad de broncearse y así absorber la radiación UV, lo que aumenta el riesgo de cáncer de piel.<sup>50</sup>
- \* La cantidad de células de Langerhans y mastocitos también se reduce, dando como resultado respuestas inmunes de la piel menos efectivas.
- \* La cantidad de fibroblastos disminuye con la edad. Fibras de colágeno. La dermis es menos numerosa, más gruesa y más gruesa, y su organización es menos regular

que en una dermis joven. La proporción de colágeno tipo III en el colágeno tipo I aumenta la cantidad de fibras elásticas. La dermis papilar disminuye y las fibras elásticas de la dermis reticular se alteran. Estos cambios en la dermis causan un aumento en la laxitud de la piel y la aparición gradual de líneas finas y arrugas.<sup>51</sup>

- \* La red vascular cutánea en la piel envejecida es menos rica, en particular, la desaparición progresiva de los bucles capilares concomitantemente con el aplanamiento de la unión dérmica-epidérmica y la desaparición de las papilas dérmicas. La piel es, por tanto, más pálida, regula la temperatura menos bien (riesgo de hipotermia). La red linfática también es menos importante y, por lo tanto, hay menos eliminación de cuerpos extraños y menos regulación de la presión del líquido intersticial de la piel. El grosor de la pared del vaso es menor, lo que da como resultado una fragilidad capilar marcada por la aparición, el menor trauma, hematomas y heridas que cicatrizan muy lentamente. Esta fragilidad es particularmente marcada en el dorso de las manos y en los antebrazos.
- \* El número y la actividad de las glándulas sebáceas y sudoríparas son más bajos, lo que resulta en una reducción de la película hidrolipídica en la superficie de la epidermis, lo que contribuye a una sequedad de la piel que a menudo genera prurito, pero también a la reducción del olor cuerpo.<sup>52</sup>
- \* La densidad de los folículos capilares es menor; se blanquea cabello y aparece un cabello antiestético.

Las uñas tienen un crecimiento más lento, son menos gruesas, tienen una lúnula más pequeña, son de color amarillo o gris y tienen una apariencia opaca u opaca con frecuentes estrías longitudinales. Por lo tanto, son más frágiles y se regeneran más lentamente.

- \* La sensibilidad de la piel se reduce debido

a la disminución en el número de corpúsculos Meissner y Pacini.

- \* Tejido adiposo adelgaza en la cara, la superficie dorsal de las manos, la tibia y las plantas de los pies, pero se engrosa en el abdomen en los hombres y los muslos en las mujeres.<sup>53</sup>

Habría que preguntarse si es legítimo que el hombre, sometido como todo a inexorable reloj del tiempo, intente alcanzar la eterna juventud, como en el mito de Fausto, vendiendo su alma al diablo.

La respuesta no es difícil. De hecho, lo que Fausto deseaba y obtuvo hubiese sido legítimo si en el pago para alcanzarlo no se hubiese empeñado a sí mismo.

Así pues, podríamos decir que es justo y éticamente aceptable desear y realizar lo necesario para obtener una apariencia joven, más allá de lo que la propia naturaleza otorga, siempre que ello no entrañe un riesgo, daño o disminución desproporcionados, y por tanto no asumibles, y que se tenga conciencia de que mantener o recuperar tal aspecto de juventud no es sinónimo de poseerla en esencia. Por ello, aun consiguiendo la deseada apariencia, el concepto estético requiere que la conducta sea digna y apropiada a lo que cronológicamente corresponda.

Con esto nos hemos referido al derecho moral del individuo, o en términos médicos del paciente para ambicionar, buscar y en su caso lograr una mejora de su presencia externa.

Tal y como en nuestro país fue definida por Dulanto, la dermatología es la disciplina que estudia todo lo que se relaciona con el conocimiento de la piel, sus anejos, mucosas dermopapilares y la configuración externa en su desarrollo, estado normal o patológico, así como lo que refiere el tratamiento y la corrección de sus anomalías. En esta definición queda, pues, ya incluido todo lo que se refiere a la prevención y la corrección de los efectos del envejecimiento cronológico y ambiental, así como a la rectificación de las alteraciones del contorno. Incluye así, obviamente,

todo el contenido de la dermatología estética y cosmética (que en Italia recientemente se propugna denominar con el término de dermatología plástica y cosmética).<sup>54</sup>

Bajo el punto de vista histórico la dermatología cosmética (cualquiera que sea el nombre que se le aplique), ha tenido una larga y pujante trayectoria en distintos países, con años de reconocimiento, enseñanza teórico-práctica e investigación. Entre ellos cabe citar Estados Unidos, Francia, Italia, y entre los de nuestra lengua, Argentina.<sup>55-57</sup>

En España el interés de los dermatólogos por esta rama es relativamente reciente ya que, si bien algunos dermatólogos se han ocupado especialmente de ella, las escuelas dermatológicas universitarias tradicionales y los servicios hospitalarios la han marginado, otorgándole un papel secundario o incluso ignorándola.

La mayor parte del profesorado universitario, con clara preferencia por lo que podríamos denominar patología mayor (tumores, conectivopatías, genodermatosis, inmunodermatología, dermatopatología, etc., entre otros temas más o menos «clásicos»), han menospreciado esta parcela que, de hecho, tiene un campo de aplicación más vasto incluso que la propia patología cutánea ya que puede alcanzar prácticamente a toda la población sana que desea mejorar el aspecto de su piel o corregir los efectos que el tiempo y los elementos han determinado en la misma.

En primer lugar, el dermatólogo debe escuchar, examinar y explorar al paciente para conocer lo que desea y valorar la posibilidad real de poder obtenerlo. En materia de dermatología cosmética (médica o quirúrgica, plástica o correctora) lo ético es comprender lo que desea y no proponerle, sin más, lo que ni siquiera le interesa o preocupa. A un «¿qué puede hacerse para mejorar mi aspecto?» cabe responder detallando diversas alternativas. Y también frente a un paciente con fismorfofobia es correcto ofrecerle los medios que permitan eliminar, minimizar o mejorar aquello que le estigmatiza.

la norma final (y ésta más bien de orden

filosófico-estético) debe consistir en aplicar al desempeño del procedimiento la misma actitud que para todo acto médico. Escuchar y comprender. Explicar y dialogar. La relación no acaba con la simple práctica de la consulta o la aplicación de una técnica. Lo que distingue al dermatólogo es su conocimiento de la piel en el más amplio concepto. Lo que distingue al médico es su capacidad de ir más allá del proceso morboso para saber llegar a quien lo padece.

Los antropólogos han constatado que, en civilizaciones anteriores, la búsqueda de un ideal de belleza servía para cohesionar el grupo y darle identidad. Alcanzar este ideal, les ayudaba a construir una parte del entramado cultural al que pertenecían, y les permitía afirmarse como miembros del grupo, expresando su identidad sexual, edad, estatus..., incluso su papel en la sociedad.

Desde siempre hemos asociado la juventud al amplio concepto de lo que consideramos bello. Percibimos a las personas jóvenes como poseedoras de una gran cantidad de atributos socialmente deseables, algunas de estas cualidades son las mismas que atribuimos a la gente atractiva.

Durante el último siglo, la actitud de las mujeres sobre todo hacia la belleza y el envejecimiento ha sufrido cambios radicales. El aumento de la esperanza de vida ha hecho que las mujeres puedan mantener su sexualidad mucho más allá de los años reproductivos, y el feminismo ha cambiado significativamente el papel de las mujeres en el trabajo y en todos los ámbitos de la sociedad.

Pero el concepto de belleza sigue siendo difícil de definir y de alcanzar. Aún más cuando su definición puede cambiar de un momento a otro en la misma persona según su estado de ánimo o el contexto en el que se encuentre.

Desde la prehistoria hemos intentado modificar y mejorar lo que nos ponemos encima, incluso nuestros rostros para resultar bellos/as.

El "problema" es que hoy en día, afortunadamente, vivimos más y llegamos a una edad



en la que las arrugas, la flacidez, las mejillas caídas y el exceso de piel en los párpados impiden que consigamos lo mismo de antes sólo con toques de color.

La belleza debería ser la expresión individual de una vida bien vivida, física y mentalmente. La niñez puede ser tierna, pero no tiene los rasgos aún definidos. La adolescencia puede ser atractiva, pero el rápido crecimiento que experimenta el cuerpo en esos años lo hace inestable...

Una mujer madura es bella, posee la belleza y el encanto que dan la educación, la experiencia, el carácter...etc. Hay que saber encontrar ese equilibrio.<sup>58</sup>

## Concepto de belleza a lo largo del tiempo y las culturas

### Egipto: el color

*La belleza en el Egipto del tercer milenio a.C. era un atributo de la clase sacerdotal. Cada acto vinculado con el embellecimiento tenía un sentido simbólico y una función médica. El kohl con el que los egipcios se pintaban los ojos prevenía las oftalmías del desierto, además de estar vinculado con el ojo de Horus, el halcón sagrado.*<sup>59</sup>

### Grecia: la armonía

*El ideal de belleza en la Grecia antigua no radicaba ni en los cuidados del cuerpo ni en el adorno artificial de éste, sino en la armonía del todo desde cada una de sus partes. La belleza residía en la perfección de las proporciones. Los griegos contemplaban el mundo y a sus seres como una obra de arte.*

### Edad Media: la pureza

*La mujer ideal de la era medieval era rubia, con el cabello rizado, en trenzas o suelto; con la tez bien blanca (como símbolo de pureza), tono pálido que se extendía hasta el cuello y las manos. La frente ensanchada y brillante era un canon obligatorio, que agrandaba los ojos y delimitaba la raíz de los cabellos en forma de corona.*

### Renacimiento: equilibrio

*En el Renacimiento, Durero y Leonardo Da Vinci establecieron diagramas precisos para la figura ideal. La mujer debía poseer tres elementos blancos (la piel, los dientes y las manos), tres rojos (los labios, las mejillas y las uñas) y tres negros (los ojos, las cejas y las pestañas), y responder a los siete, nueve o treinta y tres cánones del cuerpo ideal.*

### Belleza barroca

*La veneciana Catalina de Medici se constituyó en la promotora de la belleza barroca. No hay mayor hermosura que la de las rubias de piel transparente. Por esa misma época comienzan a verse lunares postizos, que sirven para disimular pecas o granos, y el colorete, el aliado que oculta la palidez que producen las noches de vigilia y las cenas.*

### Siglo XVIII: el corsé

*A comienzos del siglo XVIII, lo pequeño y afectado es bien visto. Las mujeres utilizan el corsé, y su abuso provoca desmayos, hipocondrías y anemias. Las caderas deben ser más anchas que los hombros, los brazos regordetes, los tobillos finos, las manos alargadas y la boca pequeña.*

### Siglo XIX: el baño

*La limpieza, a principios del siglo XIX, se transforma en una cualidad que distingue a la burguesía del proletariado, y es símbolo de belleza.*





## Siglo XX: la liberación

*La expansión de las revistas femeninas cambia la forma de mirar el cuerpo. La mujer de la primera mitad de siglo XX lucha por sus derechos cívicos y políticos. Dejan de importarle los cánones de belleza que dictan los hombres. La figura femenina tiene como ideal un vientre plano, pechos pequeños y hombros masculinos. Un cuerpo andrógino y ambiguo.*

1910:

*En el epítome de la belleza femenina que perduró hasta la década del 20, destacaban las altas figuras, con un gran busto y unas caderas anchas, pero una delgada cintura.*

1920:

*Durante esta década, llamada también "los locos años 20", marcaron tendencia las mujeres "flappers", en cuyo arreglo personal predominaban el pelo y los vestidos cortos. No destacaban su figura en su atuendo, porque no vestían ropa tan ajustada como para llegar a apreciarla del todo, pero querían darle aspecto de una mujer más recta, sin curvas pronunciadas.*

*Su actitud era calificada como "escandalosa": fumaban en público, bebían y conducían automóviles.*



Un buen bronceado:

*Coco Chanel fue la precursora de las pieles bronceadas al abandonar la sombrilla y crear trajes de baño que dejaban ver las piernas. En 1925 las mujeres comienzan a disfrutar de los beneficios del sol. Se ponen de moda las pieles cobrizas. En 1930, se imponen las uñas pintadas.<sup>60</sup>*

Los 80 y 90:

*En la década del 80, la imagen de la mujer*

*ejecutiva irrumpe en el mercado, la belleza se convierte en un hecho social y en un reflejo del grupo al que se pertenece (punk, yuppie, rocker, tecno). En los 90, se apuesta por una belleza natural, cuidada y equilibrada.*

En definitiva, la búsqueda del cuidado y la belleza personales es intrínseca en el ser humano. Sentirnos bellos, sanos o incluso radiantes nos hace sentir mejor y cuidar de nuestro cuerpo, dentro del cual vivimos todo el día, cada día y todos los días de nuestra vida.<sup>61</sup>

*"Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas."*

**Ramón y Cajal**

En el hombre el desarrollo del sistema del tacto y de la pigmentación ha alcanzado un alto grado de complejidad. Por ello, persisten sin resolver muchas cuestiones, analizadas hasta ahora desde una perspectiva filosófica, tales como los factores genéticos en la producción de la melamina o del envejecimiento intrínseco para lograr una imagen unificada del propio yo, y así seguirá... Estimulando a que la investigación dermatológica descubra los mecanismos que riegan la fisiología de la piel.

Identidad, sentimiento, percepción, sensualidad, sensibilidad, dolor... Todo define a la piel, la cual se corona como parte del sustrato anatómico del sentimiento en todo su concepto.

Si teniendo conocimientos sobre la fisiología de la piel y tratamientos para combatir y prevenir sus patologías, podemos oír que el paciente dice "que ya puede mirarse al espejo y tocarse sintiéndose bien en su piel", toda praxis e investigación habrá valido la pena.

¡La piel afecta muy directamente a crear un equilibrio entre identidad, belleza, autoestima y bienestar!

He estado buscando un símil para expresar con toda su identidad la importancia que le

atribuyo a la piel, como revestimiento exterior del cuerpo humano, y ninguno es más fascinante que la homología que podemos hacer con la membrana celular, y es que, mutatis mutandis, la membrana es a la célula lo que la piel al cuerpo humano.

*La piel que transparenta un alma fría.  
La piel que representa un fuego helado.*

*La piel que es la frontera de un callado  
fluir de sangre herida en la que ardía  
el secreto de luz del mediodía  
y el enigma nocturno del pecado.*

*La piel acariciada por la aurora.  
La arañada de blanco por la luna.*

*La piel que busca piel en su deriva.*

*La piel estremecida ante la aurora.  
La piel que se hace luna ante la luna.*

*La carne tan valiente y fugitiva.*

Felipe Benítez Reyes  
(*La misma luna*, 2006)

## Bibliografía

1. Arda, O.; Göksügür, N.; Tüzün, Y. *Basic histological structure and functions of facial skin*. Clin Dermatol. 2014;32(1):3-13.
2. Wong, R.; Geyer, S.; Weninger, W.; Guimberteau, J.C.; Wong, J.K. *The dynamic atomy and patterning of skin*. Exp Dermatol. 2016;25(2):92-8.
3. Kuznetsov, S.L.; Goriachkina, V.L.; Ivanova, Mlu.; Tsomartova, D.A. *Histophysiology of the epidermis*. Morfologia. 2012;142(5):76-85.
4. Berika, M.; Garrod, D. *Desmosomal adhesion in vivo*. Cell CommunAdhes. 2014; 21(1):65-75.
5. Wang, Y.; Xu, R.; He, W.; Yao, Z.; Li, H.; Zhou, J.; Tan, J.; Yang, S.; Zhan, R.; Luo, G.; Wu, J. *Three-Dimensional Histological Structures of the Human Dermis*. Tissue Eng Part C Methods. 2015;21(9):932-44.
6. Guimberteau, J.C. *Endoscopic anatomical approach of the fat tissue: fibrillar continuity in the hypodermis*. Ann ChirPlastEsthet. 2012;57(5):450-3.
7. Baroni, A.; Buommino, E.; De Gregorio, V.; Ruocco, E.; Ruocco, V.; Wolf, R. *Structure and function of the epidermis related to barrier properties*. Clin Dermatol. 2012; 30(3):257-62.
8. Giménez-Arnau, A. *Standards for the Protection of Skin Barrier Function*. CurrProbl Dermatol. 2016; 49:123-34.
9. Goldsmith, L.A. *My organ is bigger than your organ*. Arch Dermatol. 1990; 126(3):301-2.
10. Swann, G. *The skin is the body's largest organ*. J Vis Commun Med. 2010;33(4):148-9.
11. Dellon, A.L. *Touch sensibility in the hand*. J Hand Surg Br. 1984;9(1):11-3.
12. Duhn, L. *The importance of touch in the development of attachment*. Adv Neonatal Care. 2010;10(6):294-300.
13. Addabbo, M.; Longhi, E.; Bolognini, N.; Senna, I.; Tagliabue, P.; Macchi Cassia, V.; Turati, C. *Seeing Touches Early in Life*. PLoS One. 2015;14;10(9):e0134549.
14. Wyschogrod, E. *Empathy and sympathy as tactile encounter*. J Med Philos. 1981;6(1):25-43.
15. Sinha, A.M.; Wiedmann, F. *The meaning of Aristoteles' epikeia for medical treatment*. WurzbgMedizinhist Mitt. 2003;22:105-12.
16. Harvey, E.D. *The portal of touch*. Am Hist Rev. 2011;116(2):385-400.
17. Owens, D.M.; Lumpkin, E.A. *Diversification and specialization of touch receptors in skin*. Cold Spring HarbPerspect Med. 2014;4(6). pii: a013656.
18. Krieg, M.; Dunn, A.R.; Goodman, M.B. *Mechanical control of the sense of touch by  $\beta$ -spectrin*. Nat Cell Biol. 2014;16(3):224-33.

19. Saal, H.P.; Bensmaia, S.J. *Touch is a team effort: interplay of submodalities in cutaneous sensibility*. Trends Neurosci. 2014;37(12):689-97.
20. Roudaut, Y.; Lonigro, A.; Coste, B.; Hao, J.; Delmas, P.; Crest, M. *Touch sense: functional organization and molecular determinants of mechanosensitive receptors*. Channels (Austin). 2012;6(4):234-45.
21. Vega, J.A.; López-Muñoz, A.; Calavia, M.G.; García-Suárez, O.; Cobo, J.; Otero, J.; Arias-Carrión, O.; Pérez-Piñera, P.; Menéndez-González, M. *Clinical implications of Meissner's corpuscles*. CNS Neurol-Disord Drug Targets. 2012; 11(7):856-68.
22. Gray, J.A. *PACINI and his corpuscle*. Experimentale. 1960;110:372-92.
23. Cadet, J.; Douki, T.; Ravanat, J.L. *Oxidatively generated damage to cellular DNA by UVB and UVA radiation*. PhotochemPhotobiol. 2015;91(1):140-55.
24. D'Ischia, M.; Wakamatsu, K.; Cicoira, F.; Di Mauro, E.; García-Borrón, J.C.; Commo, S.; Galván, I.; Ghanem, G.; Kenzo, K.; Meredith, P.; Pezzella, A.; Santato, C.; Sarna, T.; Simon, J.D.; Zecca, L.; Zucca, F.A.; Napolitano, A.; Ito, S. *Melanins and melanogenesis: from pigment cells to human health and technological applications*. Pigment Cell Melanoma Res. 2015;28(5):520-44.
25. Videira, I.F.; Moura, D.F.; Magina, S. *Mechanisms regulating melanogenesis*. An Bras Dermatol. 2013;88(1):76-83.
26. Hearing, V.J.; Tsukamoto, K. *Enzymatic control of pigmentation in mammals*. FASEB J. 1991;5(14):2902-9.
27. Roberts, W.E. *Skin type classification systems old and new*. Dermatol Clin. 2009;27(4):529-33, viii.
28. Julián Esteban Ballén Valderrama, Javier Antonio Castillo López. *La práctica del tatuaje y la imagen corporal*. Revista iberoamericana de psicología: ciencia y tecnología. 2015;8(1):103-109.
29. Forment, F.; Brilot, M. *Tatu-tatoo!*. Musées Royaux d'Art et d'Histoire (Bélgica). Anvers: Fonds Mercator, Bruxelles: Museesroyaux d'art et d'histoire. (2004).
30. Krutak, L. *The tattooing art of tribal women*. London: Bennett & Bloom/Desert Hearts; 2007.
31. Blanchard, M. *Post-bourgeois tattoo: reflections on skin writing in late capitalist societies*. En: Taylor Lucien (ed.) *Visualizing theory*. Selected essays from V.A.R. New York: Routledge; 1994.
32. Brena, V. *Utilizando el cuerpo: una mirada antropológica del tatuaje*. (Trabajo de la clase Taller de antropología social II). Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; 2007.
33. Ganter, R. *De cuerpos, tatuajes y culturas juveniles*. Espacio abierto. 2005;15 (1y2), 427-453.
34. Cassab, J. *Psicopatología de La expresión a partir de los tatuajes en pacientes psiquiátricos internados - Un estudio epidemiológico*. Revista neurología, neurocirugía y psiquiatría. 2002;2:128-139.
35. Pérez, M.; Castillo, J. *Ensayo fotográfico: la vida detrás del tatuaje. "Nathaly Bonilla: tintes y colores"* (Trabajo de grado Artes Visuales). Universidad Católica Andrés Bello, Caracas; 2013.
36. Hermosillo, Tovar, Gómez-Valdés, Herrera, Sánchez-Mejorada. *Clasificación de tatuajes como método de identificación forense*. Estudios de Antropología Biológica, XV: 219-227, México; 2011.
37. Walzer, A. *Tatuaje y significado: en torno al tatuaje contemporáneo*. Revista de Humanidades. 2015;24:193-216.
38. Caplan, J. *Written on the body: the tattoo in European and American history*. Princeton. New Jersey: Princeton University Press; 2000.
39. Porzio. *Skinheads: tatuaje, género y cultura juvenil*. Revista Estudios de la Juventud. 2004;64:101-109.
40. Dulanto, F. *Dermatología médico-quirúrgica*. Granda: Ed. Anel S. A.; 1981.
41. Levakov, A.; Vucković, N.; Dolai, M.;

- Kačanski, M.M.; Božanić, S. *Age-related skin changes*. Med Pregl. 2012;65(5-6):191-5.
42. Rinnerthaler, M.; Duschl, J.; Steinbacher, P.; Salzmann, M.; Bischof, J.; Schuller, M.; Wimmer, H.; Peer, T.; Bauer, J.W.; Richter, K. *Age-related changes in the composition of the cornified envelope in human skin*. Exp Dermatol. 2013; 22(5):329-35.
43. Golubtsova, N.N.; Vasilieva, O.V.; Petrov, V.V.; Filippov, F.N.; Gunin, A.G. *Age-related changes of the content of angiostatin and endostatin in human skin*. Adv Gerontol. 2015;28(4):762-768.
44. Marcos-Garcés, V.; Molina Aguilar, P.; Bea Serrano, C.; García Bustos, V.; Benavent Seguí, J.; Ferrández Izquierdo, A.; Ruiz-Saurí, A. *Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing - a morphometric and comparative study*. J Anat. 2014;225(1):98-108.
45. Newton, V.L.; Mcconnell, J.C.; Hibbert, S.A.; Graham, H.K.; Watson, R.E. *Skin aging: molecular pathology, dermal remodeling and the imaging revolution*. G Ital Dermatol Venereol. 2015;150(6):665-74.
46. Kozina, L.S.; Borzova, I.V.; Arutiunov, V.A.; Ryzhak, G.A. *The role of oxidative stress in skin aging*. Adv Gerontol. 2012;25(2):217-22.
47. Rodríguez Capote, K.; Céspedes Miranda, E. *Estrés oxidativo y envejecimiento*. Rev Cubana Biomed. 1999;18(2):67-76.
48. Tikhonova, I.V.; Tankanag, A.V.; Chemeris, N.K. *Physiological features of skin ageing in human*. UspFiziolNauk. 2013;44(3):85-92.
49. Presentación del Dr. Juliette Fontaine "envejecimiento de la piel" con bellas ilustraciones clínicas.
50. Presentación de la Dra. Isabelle Petropoulos "Estrés oxidativo y envejecimiento: modificación oxidativa de proteínas durante el envejecimiento" con bellas ilustraciones proteasómicas.
51. Efectos de Gilchrest, B.A.; Eller, M.S.; Yaar, M. Telomere en la melanogénesis y el envejecimiento de la piel. J Investigación DermatolSympProc. 2009;14(1):25-31.
52. Koziel, R.; Greussing, R.; Maier, A.B.; Declercq, L.; Jansen-Dürr. *Interacción funcional entre la actividad mitocondrial y proteasoma en el envejecimiento de la piel*. J InvestDermatol. 2011;131(3): 594-603.
53. Verdier-Sévrain, S.; Goodness, F.; Gilchrest, B. *Biología de los estrógenos en la piel: implicaciones para el envejecimiento de la piel*. ExpDermatol. 2006;15(2): 83-94.
54. Camacho Martínez, F. *The history and contributions of the Spanish dermatosurgical school*. J Dermatol Surg Oncol. 1990;16(11):1048-53.
55. Swank, A.; Grzybowski, A.; Parish, L.C. *Robert Willan: a Quaker physician who founded the morphologic approach to modern dermatology*. Clin Dermatol. 2011;29(5):571-3.
56. Fuller, L.C.; Hay, R.J. *The International Foundation for Dermatology*. Br J Dermatol. 2015;172(6):1466-8.
57. Leach, D.; Beckwith, J. *The founders of dermatology: Robert Willan and Thomas Bateman*. J R Coll Physicians Lond. 1999;33(6):580-2.
58. Kintsch, W. *Musings about beauty*. Cogn Sci. 2012;36(4):635-54.
59. Murube, J. *Ocular cosmetics in ancient times*. Ocul Surf. 2013;11(1):2-7.
60. Rodgers, C.; Black, J. *Bathing--cleanliness-personal beauty*. 1920. Am J Public Health. 2011;101(6):1050-2.
61. Redies, C. *Beauty: neglected, but alive and kicking*. Br J Psychol. 2014;105(4):468-70.

*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**

**Excma. 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**

**‘Dermatología: de la ciencia al arte.  
La piel como expresión de enfermedad y de belleza’**

**Dr. Jorge Antonio Martínez Escribano**  
Doctor en Medicina.  
Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología  
Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia

21 de junio de 2018



# Discurso de presentación

## del Dr. Jorge Antonio Martínez Escribano

✿ **María del Rocío Álvarez López** ✿

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

Cumplir con el encargo del Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia de presentar a un nuevo Académico Correspondiente, es siempre un honroso deber, más aún cuando se trata de glosar la figura de un colaborador tan eficaz como la del Dr. Jorge Martínez Escribano. Mandato que asumo con la infinita complacencia que supone mostrar ante sus ojos la limpia y fecunda trayectoria de tan gran profesional de la medicina y persona con tan hondos principios.

Es hecho cierto que la personalidad del Dr. Jorge Martínez Escribano, reúne ese sello de singularidad personal propio de la discreción y bonhomía que le imprime su huertana murcianía, junto al de un profesional que sabe conjugar el ojo clínico con la curiosidad propia de un verdadero investigador. Inquietud que queda plasmada en un itinerario curricular que avala la categoría científica del nuevo Académico Correspondiente de esta bicentennial Institución.

En efecto nace en el corazón de la huerta de Zeneta un 14 junio 1965, donde su padre, agricultor y empresario, era conocido como **Antonio** “el de la Tejera”, por haber fundado una fábrica de ladrillo, mientras su madre Doña Ana, al tiempo que madre excepcional y excelente ama de casa, era maestra frustrada por culpa de la Guerra Civil y la postguerra. Sólo tiene una hermana Ana Guadalupe, 9 años mayor que él. Sin embargo, a pesar de esas raíces huertanas

no se le reconoce precisamente por su acento murciano.

Pasa allí sus primeros años, fascinado al poder pasear al lado de su padre y acompañarle a la fábrica después de que, desde muy niño, se armara de valor para solicitar no ir tempranamente a un colegio que le aburría. Para su sorpresa, a su padre le pareció bien tal petición, pues había leído que los japoneses dejaban a los niños hacer prácticamente lo que quisieran hasta los 6 años, para partir de esa edad, obligarles a seguir estrictamente las normas. Confiesa que le apasionaba jugar en casa, deambular buscando nidos de pájaros, para clasificarlos y ver evolucionar sus polluelos, cazar cigarras y grillos que luego liberaba y, hasta hipnotizar gallinas con la punta del dedo. Todo ello, amén de montar la burra Catalina con su mejor amigo de la infancia José Antonio Belmonte.

Cuando finalmente se escolariza en el Colegio Público Sagrado Corazón de Jesús de Zeneta, justo enfrente de su casa, ya sabía leer, porque su madre le había enseñado. En ese colegio realiza los 5 primeros años de EGB y a partir de los 11 años, cambia al Colegio Monteagudo de Murcia, donde cursa desde 6º EGB hasta COU, porque sus padres decidieron que debía aprender inglés en lugar de francés. En ambos colegios concluyó estudios con nota media de **Sobresaliente**.

De esta época recuerda los veranos en el campo y la playa, como recompensa a los meses de duro estudio que, aprovecha para prac-



ticar tenis y leer. Siempre fue alumno aventajado y ávido lector (con 11 años ya había leído *El Quijote* y varias novelas ejemplares). A los 13 años le enviaron a un colegio a Irlanda, decisión que sabía bien, porque su padre se lo había explicado, que suponía un esfuerzo para la familia. Por eso, aprovechó bien aquella estancia para estudiar, nada de ir a pasar el rato; un verano que, para su sorpresa fue el mejor de su vida, pues prácticamente, sólo se acordaba de la familia para llamar por teléfono y escribir una carta cada domingo. Una primera separación del entorno familiar que le sirvió para verificar su capacidad de adaptación.

Considera pues, haber tenido una infancia feliz, muy en contacto con la Naturaleza, discurriendo por los vericuetos y senderos de nuestra principal seña de identidad murciana: la huerta. Recorridos que le permitían disfrutar del suave perfume del azahar, la frescura y musicalidad del murmullo del agua de la acequia y sobre todo de esa gente de abierta y acogedora sonrisa tan nuestra.

Cuando a los 14 años su familia se trasladó a Murcia capital, tenía ya bien claro su gusto por la Biología y la investigación, especialmente en su vertiente de aplicación a la Medicina. Los programas de "El hombre y la Tierra" le habían dejado huella y, tenía como ídolo favorito al médico y biólogo que fue Félix Rodríguez de la Fuente, cuya trágica muerte afirma haber llorado, aun sin ser de alguien de su familia.

### Formación Universitaria

Sobre la base de este poso de conocimientos adquiridos de la divulgación, decide finalmente estudiar Medicina en nuestra Universidad, carrera que cursa desde 1983 a 1989. Etapa en la que se implica en diversas actividades científico-docentes, como jefe de mesa de Anatomía y alumno interno de Histología, Fisiología y Medicina Interna. Dedicación extra que no le impidió practicar diversos deportes, tenis, baloncesto, montañismo y hasta integrarse en el equipo de baloncesto.

En el último año descubre que la Dermatología, podía ser una de las especialidades más completas de la Medicina, pues contrariamente a lo que muchos pensaban (poner una crema de corticoide y poco más), podía englobar gran parte de la Medicina Interna, la Anatomía Patológica, la Cirugía y todo cuanto uno quisiera. Ese mismo curso termina la licenciatura en Medicina y Cirugía en la Universidad de Murcia, con una nota media: **Sobresaliente**.

### Ejercicio profesional

Su vida profesional comienza después de aprobar el MIR en 1991, con el número 1 de los médicos procedentes de la Comunidad de Murcia, inicia su recorrido en el Hospital General de Valencia, por entonces uno de los buques insignia de la Dermatología española. Recuerda tristemente el año 1992, pues lejos de los grandes acontecimientos de aquel año, las Olimpiadas de Barcelona y la Expo de Sevilla, a principios de año recibe la triste noticia de que a su padre se le detecta un tumor cerebral incurable, causa de su muerte al final de ese mismo año. Aunque se desplazaba cada semana a Murcia, el trabajo suponía para él un bálsamo para contrarrestar su enorme sufrimiento, pero también contó con el cálido cobijo que le proporcionaron dos buenos amigos, Carmen en Valencia y Juan Carlos en Murcia, quienes tanto le han ayudado a superar momentos difíciles.

Esa desagradable experiencia personal le llevo a centrarse, a partir de entonces, en el estudio del **melanoma**, con la esperanza de poder aportar su pequeño granito de arena a la lucha contra el cáncer.

Concluida la residencia y ya con el Título de especialista en **Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología**, inicia su labor en esta especialidad en enero 1995, siendo Fundador y responsable de la Unidad de Dermatología del **Hospital Universitario 9 de octubre**, Valencia, creada en asociación con la Unidad de Cirugía Plástica, dirigida por el Dr. Jorge Amorrortu, jefe de Cirugía Plástica del mis-

mo Hospital, donde permanece hasta abril de 1995. Precisamente el 1 de mayo de ese año, día del trabajador, firma su primer contrato en nuestra comunidad para trabajar en el **Hospital Los Arcos** en Santiago de la Ribera, donde fue también fundador y responsable del Servicio de Dermatología hasta el mes de septiembre. Aunque en ese Centro sólo permaneció 4 meses, cree que fue un periodo inolvidable y una especie de vacaciones pagadas, en la que pudo disfrutar de la casa familiar de verano, situada a escasos metros del hospital y del buen ambiente hospitalario que reinaba entre todos los estamentos.

Pasado el verano, se traslada a **Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**, donde sigue ejerciendo actualmente adscrito al Servicio de Dermatología y, donde ha sido Fundador y presidente del **Comité de Melanoma** desde 1997-hasta actualidad.

Tras su llegada a este Hospital, no tarda en dirigirse a Inmunología, para manifestar su ánimo de intentar estudiar como el Sistema Inmunitario, podía modular la aparición y el devenir del melanoma. Y ello, a pesar de que sus primeros encuentros con esta ciencia no fueron precisamente halagüeños, dado el negativo impacto que le produjo la vacunación contra la viruela ejecutada por su tío Joaquín, “el practicante” y la consabida marca que le dejó en la piel de su hombro izquierdo. Igualmente recuerda con estupor que le llevaran engañado al otorrino para extirparle las amígdalas, situación que le hizo sentir por primera vez una decepción sobre su padre, al que tanto admiraba. No entendía que un órgano suyo fuera tratado como un despojo y arrojado a la basura con semejante falta de sensibilidad. Para compensar tal pérdida le regalaron su primer libro: “Blancanieves y los 7 enanitos”, que devoró en unos pocos días y con el que descubrió con sumo gusto que podía leer libros “gordos y sin dibujos”.

Con similar afán lector y a pesar aquellas primeras malas experiencias relacionadas con el sistema inmunitario, desde su acercamiento a nuestro servicio devoró también textos

inmunológicos y aprendió los métodos de evaluación celular y molecular del Sistema Inmunitario que, le permitieron realizar personalmente los experimentos de su tesis doctoral, defendida en 2001 con el título “Estudio del fenotipo de células mononucleares en sangre periférica de pacientes con melanoma. Análisis de los niveles séricos y polimorfismo de citoquinas” con el que obtuvo la calificación de **Sobresaliente “Cum Laude”**.

Conseguida la compatibilidad, en 2006, funda la **Clínica Dermatológica Openderma** de Murcia que sigue dirigiendo en la actualidad. Además, entre 2006 y 2008 ejerce como responsable de la Unidad de Dermatología, en el **Hospital San Carlos**, Murcia.

### **Docencia e investigación**

Todo ese bagaje profesional, ha venido avalado por una destacada **labor docente**, como Profesor asociado primero y luego honorario de Dermatología en la Universidad de Murcia, así como formador de especialistas en su Servicio de Dermatología.

Pero desde mi punto de vista lo más destacable es que, a pesar de su intensa labor asistencial, ha sido capaz de desarrollar una amplia y concienzuda **actividad científica**, principalmente en la línea de investigación de **Cáncer de piel y Melanoma**. A ella, ha dedicado la mayor parte de su esfuerzo de estos años, sin escatimar tiempo ni horario para analizar exhaustivamente el historial clínico y los datos de las series de pacientes incluidos en los trabajos de su ya extenso **curriculum**.

Trabajos que han sido acreditados, por su autoría en casi un centenar de publicaciones en revistas indexadas, 24 sobre melanoma y su control inmunitario, 17 sobre otros tumores de piel, 22 en procesos alérgicos, autoinmunitarios y dermatología pediátrica y 19 relativas a enfermedades de transmisión sexual y origen diverso. Además, es coautor de 2 libros y 2 capítulos de libro. Paralelamente ha contribuido a la presentación de más de un centenar de **comunicaciones y ponencias** en congresos nacionales e internacionales. Re-

sultados que mayoritariamente son fruto de su participación activa en 6 amplios proyectos de investigación incluyendo los del Grupo de Excelencia Científica de la Región de Murcia sobre “*Mecanismos de inducción de tolerancia: aplicación en inmunobiología de trasplantes y enfermedades que cursan con hiporreactividad inmunitaria*”, dos en genética del cáncer y de haber sido Investigador Principal en decenas de **ensayos clínicos** multicéntricos nacionales e internacionales.

### Premios y distinciones

Como consecuencia de su buen hacer, ha sido distinguido con diversos premios y reconocimientos que enumero por orden cronológico:

1. Premio a la **mejor comunicación oral** en el Symposium Internacional de Avances en Terapéutica Dermatológica, Barcelona 1993.
2. Premio Actas de la Academia Española de Dermatología y Venereología, al **mejor artículo** publicado en la Sección de Estudios Clínicos y de Laboratorio, 1995.
3. Premio al **mejor póster** en el XXVI Congreso Nacional de Dermatología y Venereología, Málaga 1997.
4. Cuatro premios de esta **Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia**, ofrecidos por la Junta Provincial del Cáncer en 2002, 2003, 2005 y 2006.
5. Premio **August C. Stiefel** de la Academia Española de Dermatología y Venereología, 2006.

Además, es **Académico Numerario** de la Academia Española de Dermatología y Venereología desde 1991 y de la *American Academy of Dermatology*, desde 2008.

Gracias a este acopio de conocimientos, en su discurso de hoy nos ofrecerá un magnífico epítome de la Dermatología como ciencia y arte, centrando su atención en la piel como expresión de enfermedad y belleza. En su primera parte, comentará especialmente su experiencia en el cáncer de piel tipo melanoma,

poniendo el acento en los trabajos sobre el control que células y moléculas del Sistema Inmunitario, objeto de sus estudios, pueden ejercer sobre el desarrollo del melanoma y la posibilidad de que puedan servir como nuevas diana inmunoterapias oncológicas. Principalmente, algunos pares de moléculas como CTLA4-CD80/86 y PD1-PDL1, cuya interacción inhibidora puede ser eficazmente controlada mediante una inmunoterapia específica y personalizada basada en el uso como principios de activos anticuerpos monoclonales dirigidos contra CTLA4, PD1 o PDL1. Tal es el caso de fármacos ya aprobados por la FDA, conteniendo un anticuerpo anti-CTLA4 como **Ipilumimab**, comercializado como YERVOY® que ha logrado reducir significativamente el melanoma metastático o, anti-PD1 como **Nivolumab**, OPDIVO® y **Pembrolizumab**, KEYTRUDA® y también otros frente a PDL1 como **Atezolizumab**, TECENTRIQ®; **Durvalumab**, IMFINZI® y **Avelumab**, BAVENCIO®, recomendados para otros tipos de carcinomas celulares. Igualmente revisa la relación de la dermatología con enfermedades atendidas por otras especialidades médicas.

En la segunda parte de su discurso nos habla de belleza, de esa belleza natural que inspira toda piel sana, reflejo de la paz y equilibrio interior de una persona, pero también sobre la destacada función de la dermatología en una reparación cosmética dirigida a lograr extender su vitalidad ante el paso de los años, sin menoscabo de su naturalidad. Y muy importante, nos habla de cómo esa belleza exterior queda influenciada por la existencia de una belleza interior que se trasluce de toda alma limpia y pura que, él dice admirar en la cara de quienes realmente la poseen.

### Calidad Humana

Observación que me da pie para intentar transmitirles mi humilde opinión sobre la humanidad y digno comportamiento del Dr. Martínez Escribano. Basta cruzar una sucinta mirada con él para percibir la belleza de su alma, un alma grande y generosa que empa-

tiza con todo lo que rodea, ya sean amigos, compañeros o simplemente conocidos y que sabe valorar y cuidar con delicado esmero a su familia.

No en vano, es un hombre que, con independencia de las corrientes laicas del momento actual, no tiene inconveniente en proclamar que cree en Dios y en dar gracias por todo lo que posee como persona, a pesar de en qué su vida como la de la mayoría de seres humanos, ha tenido que lidiar con importantes adversidades como las que recientemente ha tenido que soportar en materia de salud.

De hecho, no duda en agradecer la oportunidad de vivir cada nuevo día y de poder entusiasmarse con su profesión y con esa sólida familia formada con su admirada y querida esposa y sus lindas hijas, pero sin olvidar a su madre y su única hermana. Berta, déjame transmitirte en este momento que, por la prudencia que caracteriza a Jorge, sólo ahora he sabido el valioso tiempo sustraído a los comienzos de vuestra relación en tantos fines de semana, dedicados a la ardua tarea de revisar datos y escribir una tesis doctoral que, debido a la fuerte presión asistencial que apremiaba a ambos, no hubiera visto la luz a tiempo. Debes saber que lamento de corazón aquella involuntaria interferencia, siempre con el ruego de que entiendas que también mi tiempo de asueto se vio ampliamente mermado. Te felicito por tu tan sabia discreción y comprensión, por tu leal apoyo a toda la carrera de Jorge y sobre todo a día de hoy quiero reconocerte que hayas sido un soporte tan esencial para superar con éxito esa reciente y crucial etapa de vuestra vida. En este sentido mil veces gracias a ti y a esos buenos amigos, tan queridos para Jorge que son José Pascual y Pablo.

En fin, rememorando la doctrina de Plotino, autor de las Enéadas e impulsor del neoplatonismo, quién afirmara que *“todo es bello para quien tiene el alma bella”*, he de manifestar que todos cuantos hemos tenido la oportunidad de compartir vida y trabajo con el Dr. Jorge Martínez Escribano, sabemos bien que

encierra un alma bella y admiramos en él una personalidad, quizás impregnada por esa doctrina, que le lleva a volver siempre la mirada hacia el lado bello y bueno de la vida y a apreciar la bondad que reside en el interior de todo ser humano.

Motivada por esa apreciación y con la venia del Sr. Presidente, quiero darle la bienvenida a esta Real Academia de Medicina y Cirugía, porque sé muy bien que, al poner su inteligencia y nobleza al servicio de esta Real Institución, puede añadir luz y entusiasmo a la misma.

He dicho



# Dermatología: de la ciencia al arte. La piel como expresión de enfermedad y de belleza

✿ Jorge Antonio Martínez Escribano ✿

Doctor en Medicina.

Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología  
Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia

## 1. Preámbulo

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos, Queridos amigos, Señoras y Señores,*

Ya de niño, mi padre me enseñaba que “es de bien nacidos ser agradecidos” y, por eso, quiero que mis primeras palabras sean de agradecimiento a los miembros de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia por incorporarme como académico correspondiente de la misma, y a la Dra. María del Rocío Álvarez López por presentarme. No soy yo amante de alabanzas, pero asumo con placer y, al mismo tiempo, con gran responsabilidad, el poder ser embajador de la Dermatología en esta ilustre Institución. Creo que formar parte de ella, es una oportunidad para poder contribuir al bien común mediante la difusión del conocimiento científico y, al mismo tiempo, seguir con la formación continuada que todo médico debe mantener durante toda su vida. Gracias a todos, porque un día quise ser médico y es para mí un honor tener este reconoci-

miento por parte de ustedes. Siento bondad en el alma al decir gracias.

También recuerdo con gracia al adolescente cuando, aún conservaba el flequillo, y sonrío mirando atrás, viendo la encrucijada de caminos de motivaciones personales, ilusiones, casualidades y causalidades que de forma no se sabe si accidental o predestinada y totalmente grabada a hierro en los genes, como en la fragua del Vulcano, me han traído hasta aquí. Como si de una misión se tratara. La suerte estaba echada. Objetivo cumplido.

Y Gracias eran también aquellas divinidades mitológicas, hijas de Venus, que personalizan la belleza, la belleza seductora. Luego



De izquierda a derecha: D. Ginés Madrid García, D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz, D. Jorge Antonio Martínez Escribano, D<sup>a</sup> María del Rocío Álvarez López, y D. José Antonio Nuño de la Rosa Pozuelo.

hablaremos de la belleza y sus cánones. Aunque a mí la que más me gusta es la belleza del alma, donde esté. Ahora dicen que se halla repartida en un tegumento alrededor del cerebro y que la música puede evocar las cosas bonitas que llevamos dentro. No me voy a poner a cantar, porque no reúno aún las facultades para hacerlo como se merecen, pero entonaría de buena gana la canción de "*gracias a la vida que me ha dado tanto*", y me quedaría corto.

Después de estos agradecimientos, me mereceré levemente en el pasado, para entender el presente, porque un hombre sin historia es una caricatura de sí mismo, que cualquiera puede rellenar a su gusto. Las circunstancias hacen que se desarrollen todas esas potencialidades, y además nos podemos permitir el lujo de cambiar de dirección sin dejar de ser nosotros mismos. Cierro los ojos y tengo vivos recuerdos de un niño pendiente de la supervivencia de un gorrion que se ha caído del alero de la escuela y que se lo lleva al maestro, el cual lo alimenta durante días hasta que el pajarillo es capaz de volar por sí mismo y acudir sobre el hombro de su padre adoptivo sólo con un silbido. Un niño que encuentra una llamativa oruga, distinta al resto de vistas hasta ese momento, peluda, verde y amarilla, y que tras guardarla en una caja con hojas de lechuga en clase, vigila día a día hasta que por fin, cuando ya casi ha desesperado, sorpresa, un lunes encuentra una increíble mariposa. Y es que mi asignatura favorita eran las Ciencias Naturales, pues me explicaba la estructura y el funcionamiento de los animales, bichos y plantas que yo observaba sin parar, ya que los primeros años de mi vida se desarrollaron en un pueblo de la huerta de Murcia, Zeneta, entre naranjos y limoneros, buscando nidos y catalogando huevos. Siempre me ha gustado investigar, desde que nací. Y, aunque me apasionaba la Biología, descubrí en la Medicina una manera de estudiar los animales, en este caso, racionales, y de intentar usar mis facultades para ayudar a los demás a curarse y ¿por qué no?, al mismo tiempo, desarrollarme como mejor persona.

Dentro de la Medicina, la Dermatología fue para mí un descubrimiento pues, contrariamente a lo que mucha gente piensa, es bastante más que tratar "pupas" o eczemas con una pomada. La Dermatología es, en mi opinión, una de las especialidades más completas que existen en Medicina, pues engloba Medicina Interna, Cirugía y Anatomía Patológica. Sirva de ejemplo el Servicio de Dermatología del Hospital General de Valencia, donde estudié mi especialidad, que era autosuficiente e independiente para el procesado e informe de las todas biopsias de piel y extirpaciones que realizábamos. Allí tuve grandes maestros, empezando por el doctor Adolfo Aliaga, mi padre dermatológico y, caprichos del destino, fallecido por un tumor cerebral tras acabar mi residencia, igual que mi padre biológico, Antonio, aunque él nos dejó al inicio de mi etapa como médico interno residente. Quizás, todo ello me ha servido de acicate para intentar poner mi granito de arena en la lucha contra el cáncer, con una línea de investigación en melanoma que inicié recién estrenada mi vida laboral en el hospital Virgen de la Arrixaca, tras un breve pero inolvidable paso por el antiguo Hospital Los Arcos, donde firmé mi primer contrato como dermatólogo, curiosamente con fecha uno de mayo, día del Trabajo.

La Dra. Álvarez me apoyó sin vacilar desde el principio cuando, recién llegado al hospital, la busqué para decirle que quería investigar el melanoma desde el punto de vista inmunológico. Me acogió como uno más de su eficiente equipo. Todos juntos han hecho que yo me sienta en el Servicio de Inmunología como en mi segunda casa. Rocío: muchas gracias por tu tiempo y tu dedicación, y por trasmitirme con generosidad y paciencia parte de tu enorme saber. Aún me hubiera gustado aprovechar mejor los años que hemos compartido juntos en el hospital para investigar más, pero la faena diaria, lo que algunos llaman "hacer la rutina", a veces nos engulle y acapara durante demasiado tiempo. Recuerdo una frase de un colega cuando le enseñé uno



de mis trabajos sobre inmunidad del melanoma, la línea que quería seguir. Ante su cara, mezcla de estupor y de cierta compasión, yo intentaba explicarle que por fin me estaba centrando dentro mi especialidad, a lo cual él me rebatió: “o descentrando...”. Es lo que opina mucha gente de la investigación. Ya lo decía Miguel de Unamuno, hace más de 100 años, en su carta dirigida a Ortega y Gasset, y en boca de uno de sus personajes en “*El Pórtico de la vida*”:

*“inventen, pues, ellos y nosotros nos aprovecharemos de sus invenciones”.*

## 2. Introducción

En la obra más universal de la literatura española, Don Quijote intenta jugar a ser médico y farmacéutico cuando, tras una de las múltiples palizas que sufre, le comenta a Sancho que él conoce la fórmula del bálsamo mágico de Fierabrás, capaz de curar cualquier dolencia del cuerpo humano, y prepara una receta a base de vino, aceite, sal y romero. Dicho preparado le produce vómitos y sudores, pero tiene un efecto laxante en Sancho, lo cual es justificado por el Ingenioso Hidalgo porque su fiel escudero no es caballero andante. Parece evidente que Don Quijote no ha seguido método científico alguno y, por ese motivo, sus resultados no son reproducibles.

El acto médico es una mezcla de ciencia y de arte; la Dermatología es, probablemente, una de las ramas de la Medicina donde más necesaria es dicha combinación para conseguir pacientes satisfechos, ya que los resultados del ejercicio dermatológico suelen ser visibles, por motivos obvios. La palabra arte es la fusión de dos términos: *ars*, que en latín significa “crear algo bello”, y *techné*, “técnica” en griego. La ciencia permite descubrir nuevas técnicas y mejorar las ya existentes para poder aplicarlas, en el caso que nos ocupa, al ejercicio médico dermatológico. Pero mientras que el método científico exige protocolos que permitan verificar y repetir los resultados, el arte se caracteriza por una manera única y

original de hacer las cosas.

La Dermatología tiene un fin sobre todo curativo o medicinal, pero también estético en lo que se refiere al cuidado de la piel como parte de la belleza y la imagen que irradia toda persona. Si la estética, según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua es “todo aquello que presenta armonía y apariencia agradable a la vista”, el dermatólogo, al tratar y curar las enfermedades de la piel ya está contribuyendo a mejorar la apariencia estética de sus pacientes. No obstante, el concepto estético a veces es relativo, pues no es raro escuchar a un dermatólogo, encandilado con una lesión cutánea, decir “mira que lesión más bonita” mientras le hace una fotografía, cuando a cualquiera fuera del ámbito dermatológico dicha visión le podría parecer poco menos que repulsiva. Pero hay que reconocer que la Dermatología es una especialidad muy visual y que el dermatólogo es una especie de coleccionista de imágenes, que intenta retener por siempre en su memoria, para rescatarlas ante futuros retos diagnósticos. El dermatólogo debe conocer de forma minuciosa la piel a nivel macroscópico pero, adicionalmente, los conocimientos del mundo microscópico y molecular son esenciales para entender la apariencia de las lesiones cutáneas. Todo ello hace que la Dermatología sea una de las especialidades más apasionantes y que, cuanto más se intenta profundizar en ella, más inabarcable parece.

Entrando ya en materia, voy a hablar primero sobre mi principal línea de investigación, que es el cáncer de piel tipo melanoma. Posteriormente defenderé la estrecha relación de la piel con el resto de órganos, de donde se deriva el íntimo vínculo de la Dermatología con la Medicina Interna. Finalmente, trataré sobre el despertar, especialmente en el siglo XXI, de la Dermatología Estética.

Permanezcan en sus butacas, respiren con fruición, que empezamos. Bienvenidos a este breve, pero apasionante viaje.

### 3. Cáncer de piel tipo Melanoma

La forma más grave de cáncer de piel es el melanoma, tumor maligno derivado de los melanocitos, que son las células encargadas de producir la melanina, pigmento que da color a nuestra piel y responsable del bronceado tras tomar el sol. Aunque el melanoma sólo representa el 4% del total de los cánceres de piel, provoca por sí solo alrededor del 80% de las muertes<sup>1</sup>. Quizás por eso, en inglés se usa el redundante término de “*malignant melanoma*” para referirse a este tumor, pese a no existir forma benigna del mismo.

Los factores predisponentes al melanoma pueden ser tanto genéticos como ambientales. De estos últimos, la exposición solar es la causa más importante, sobre todo debido a los rayos ultravioleta. En concreto, las exposiciones agudas e intermitentes al sol son el factor de riesgo que más se asocia a melanoma, especialmente si han ocasionado quemaduras de la piel con formación de ampollas y si han tenido lugar en la infancia<sup>2</sup>. Como resulta lógico, el uso de cabinas de bronceado artificial, principalmente con fines cosméticos, multiplica hasta por 6 el riesgo de melanoma si se emplean antes de los 30 años de edad<sup>3</sup>. También presentan más riesgo de melanoma las personas con exposición solar crónica y que, por ese motivo, han desarrollado otros cánceres de piel distintos al melanoma como el carcinoma basocelular, lesiones precancerosas como las queratosis actínicas, o múltiples lunares. Y es que, como casi todo el mundo sabe ya, la piel tiene memoria, se acuerda del sol, tanto natural como artificial, que ha tomado a lo largo de toda su vida. Esa memoria consiste en mutaciones que se van acumulando hasta desencadenar el melanoma.

La incidencia mundial de cáncer de piel ha aumentado de forma progresiva en los últimos decenios y, de momento, se estima que seguirá creciendo en el futuro, por el incremento en las expectativas de vida y por el efecto acumulativo de factores carcinógenos, como la ya comentada radiación ultravioleta. Según algunas previsiones, el problema

se puede agravar, si no se aplican medidas ambientales más drásticas, por el descenso en el espesor de la capa de ozono<sup>4</sup>. Además, este tumor se diagnostica cada vez con más frecuencia en individuos más jóvenes, con muchos años de vida personal y laboral por delante. Por todos estos motivos, hoy en día, el melanoma es considerado un problema de salud pública en numerosos países<sup>5</sup>, y conocer cómo prevenirlo y detectarlo precozmente es vital en el diseño de cualquier plan de salud. Siguiendo esta línea de trabajo, editamos por primera vez en la Región de Murcia una Guía Clínica Práctica de Melanoma<sup>6</sup>, actualizada recientemente<sup>7</sup>.

En los últimos años se ha producido una cierta estabilización en la incidencia de melanoma en muchos países, entre ellos España<sup>8</sup>, quizás debido a las campañas públicas de educación para concienciar a la población sobre los factores de riesgo a evitar (sol y rayos UVA básicamente) y para detectar de forma precoz lesiones premalignas, como el nevus displásico.

Una de las señas de identidad de la persona es el color de su piel, y la presencia de más o menos lunares o, dermatológicamente hablando, nevus melanocíticos. Aunque el viejo refranero español alaba la presencia de lunares y pecas, en sentencias como “mujer alunarada, mujer afortunada” o “mujer pecosa, mujer hermosa”, en términos de prevención del cáncer de piel, y en concreto del melanoma, no siempre es así. De hecho, el rasgo fenotípico más importante de nuestra piel que se asocia con melanoma es la presencia de múltiples lunares. Por dar un dato comparativo, los sujetos con más de cien nevus tienen siete veces más riesgo de padecer un melanoma que aquellos con menos de quince<sup>9</sup>. Algunos de estos lunares pueden ir evolucionando y cambiando lentamente con el tiempo, de forma análoga a como lo hace la propia persona que los presenta. Cuando ese cambio ocurre de forma rápida, por días o por semanas, puede ser un signo de alarma, que nos indica que esa lesión está degenerando

en un cáncer de piel. Lo benigno, igual que lo bello, suele ser simétrico, de bordes redondeados y bien definidos, sin angulaciones, y de color y aspecto homogéneos. La regla nemotécnica del A,B,C,D, nos recuerda que cuando un lunar es o se vuelve Asimétrico, de Bordes irregulares, de distintos Colores, o bien aumenta de Diámetro, especialmente si es superior a 6 mm, tiene más probabilidad de malignizarse, si es que no se trata ya de un melanoma. Para facilitar la detección precoz y describir esa lesión pigmentada, distinta al resto, se ha usado el término del “síndrome del patito feo”. Se ha estimado que, si un paciente presenta cinco o más lunares atípicos, con rasgos A,B,C,D, el riesgo de melanoma se multiplica por seis.

Como escribió el doctor Neville Davis, “a diferencia de otros cánceres, que están generalmente ocultos a la vista, el melanoma escribe su mensaje en la piel con su propia tinta para que lo veamos todos”, unos saben leerlo, otros no<sup>10</sup>. En realidad, esto no siempre es así, pues existen melanomas amelanicos, es decir, sin pigmento, rojizos o carnosos, que se pueden confundir fácilmente con angiomas o lesiones vasculares, y suponen un reto diagnóstico incluso para el dermatólogo más avezado<sup>11</sup>. En general, la idea general del mensaje del doctor Davis es válida para cualquier cáncer de piel: está ahí delante, esperando para ser diagnosticado lo antes posible y, por tanto, ser curado. Alguna ventaja tendría que tener la piel por ser nuestro órgano más visible y expuesto a agresiones externas, y es que en ella se pueden apreciar antes los cambios que sugieren malignidad.

Vamos a olvidarnos por un momento del sol y a centrarnos en los factores individuales, genéticos o epigenéticos, que también intervienen en el riesgo de aparición de melanoma. Cada uno de nosotros tiene una especial predisposición o no a la quemadura solar, lo cual también condiciona la mayor o menor predisposición a desarrollar un cáncer de piel. De hecho, alrededor de un 7% de pacientes con melanoma tienen antecedentes de dos o más

casos de dicho tumor en familiares de primer grado; es lo que se conoce como melanoma familiar<sup>12</sup>. En Australia, al ser el país con mayor incidencia de melanoma del mundo, en lugar de dos, debe haber al menos tres casos en la misma familia para poder hablar de melanoma familiar. La cuarta parte de los casos de melanoma familiar se pueden explicar por mutaciones en el gen CDKN2A, el más estrechamente vinculado a este tumor, pero aún queda una mayoría de pacientes donde se desconoce el posible gen responsable<sup>13</sup>.

Existe mayor riesgo de desarrollar melanoma en individuos que tienden al enrojecimiento o eritema rápido tras la exposición solar aguda y con escasa tendencia al bronceado tras la exposición solar crónica. Suele tratarse de personas de piel clara, con pelo rubio o pelirrojo, y ojos claros, rasgos que están regulados por genes implicados en la pigmentación de la piel, fundamentalmente el gen MC1R (receptor de la melanocortina 1). Este gen, no sólo regula la pigmentación de la piel, sino que también controla la proliferación celular y la muerte celular programada o apoptosis<sup>14</sup>. Por todos estos motivos, uno de los campos que ha sido objeto de investigación por mi grupo, ha sido el melanoma familiar, con la participación del doctor en Bioquímica Carlos de Torre, cuando la doctora Isabel Tovar dirigía la Unidad de Investigación del hospital Virgen de la Arrixaca, hace ya más de 10 años. Fruto de ese trabajo fue el descubrimiento y publicación de varias mutaciones no descritas hasta la fecha, tanto en el gen CDKN2A<sup>15</sup> como en el gen MC1R<sup>16</sup> y, lo más importante, el diagnóstico precoz de melanomas y lesiones precursoras de los mismos, así como el agradecimiento de muchas familias afectadas.

En 1970 se comenzó a cuantificar el grosor del melanoma mediante el llamado índice o espesor de Breslow, considerando como tal el grosor del tumor medido en milímetros<sup>17</sup>. Dicho espesor se correlaciona directamente con la probabilidad de metástasis y la supervivencia<sup>18</sup>, la cual es del 90% a los 5 años del diagnóstico si el melanoma es fino (menor a

1 mm de espesor), frente a sólo el 50% en el caso de melanomas gruesos (con más de 4 mm de grosor). No obstante, con los conocimientos actuales de la Medicina, el curso evolutivo del melanoma resulta con frecuencia imprevisible, pues hay pacientes que evolucionan mejor de lo previsto inicialmente en función de su espesor, y otros cuya enfermedad avanza de forma más agresiva a la esperada. Nuestro sistema inmunitario puede jugar un papel importante en esta, aparentemente, caprichosa evolución del tumor.

En los últimos años se ha investigado mucho para conocer mejor el mecanismo de acción de los distintos componentes del sistema inmunitario en su defensa frente a los tumores en general y, al melanoma en particular<sup>19</sup>. Un sistema inmunitario eficiente es básico para rechazar o eliminar un tumor, especialmente en fases iniciales. En algunos casos, la inmunovigilancia mantiene a raya el tumor hasta que éste es capaz de desbordarla; esto explicaría la existencia en ciertos pacientes de prolongados intervalos libres de enfermedad entre la resección del tumor y el eventual desarrollo de metástasis, las cuales a veces ocurren más de diez años después de la extirpación de la lesión primaria en la piel.

La respuesta inmunitaria contra los melanocitos malignos puede ocasionar reacciones cruzadas de autoinmunidad contra otros melanocitos benignos localizados lejos del tumor. Clínicamente estas reacciones se pueden manifestar como manchas blancas alrededor de un lunar, llamadas nevus en halo, o en forma de vitíligo. En pacientes con inmunoterapia adyuvante, estos fenómenos de hipopigmentación pueden servir para indicarnos que el tratamiento está surtiendo efecto.

Podemos decir que el melanoma es el arquetipo de tumor donde la intervención sobre el sistema inmunológico, la inmunoterapia, podría aplicarse en beneficio del paciente en la práctica clínica diaria. No obstante, los casos en que la respuesta inmunitaria desencadenada por el melanoma es capaz de erradicar el tumor son limitados, debido a que las

células malignas disponen de mecanismos de escape de la vigilancia inmunológica<sup>20</sup>.

Para la activación de los linfocitos T citotóxicos que luego van a ser capaces de atacar las células tumorales se necesita interacción en la sinapsis inmunológica. En ella, tiene lugar una primera señal suministrada por la célula presentadora que capta, procesa y presenta el antígeno tumoral, unido a moléculas HLA (antígeno leucocitario humano), a la célula T específica; es lo que se llama señal de reconocimiento o cognitiva. Por otro lado, se necesitan señales segundas coestimuladoras, que estabilizan la unión del complejo formado por el receptor de la célula T, el antígeno y la molécula HLA. Aquí participan otras moléculas como CD80, CD86, CD28 o CTLA-4<sup>21</sup>. Esta doble señal es necesaria para la activación de la célula T citotóxica y cuando está ausente o en baja proporción induce tolerancia al tumor.

Las vías celular y humoral de la respuesta inmunitaria no actúan de modo independiente, sino que están comunicadas a través de la secreción de polipéptidos solubles, llamados citoquinas, que regulan la respuesta inmunitaria. Hay citoquinas que estimulan dicha respuesta, como el interferón, y otras que la inhiben, como la IL-10. La capacidad de síntesis de cada citoquina está determinada por genes polimórficos.

En nuestro grupo de trabajo empezamos estudiando, en pacientes con melanoma, las variaciones en la expresión de moléculas coestimuladoras de la sinapsis inmunitaria, y en los niveles y capacidad de síntesis de algunas citoquinas<sup>22-25</sup>, y pudimos comprobar que todo ello podía tener valor pronóstico, y ser de utilidad para identificar a pacientes con diferente capacidad de respuesta a la inmunoterapia. Entre otros hallazgos, hemos demostrado que el aumento en sangre de la población de linfocitos T CD8+ que no expresan la molécula CD28 en su superficie, se asocia con mal pronóstico: mayor espesor tumoral, más metástasis y menor supervivencia<sup>23</sup>, al igual que ocurre con el aumento de

células T que expresan la molécula CTLA-4<sup>22</sup>. Esto último es lógico, puesto que CTLA-4 inhibe la expansión de linfocitos T<sup>26</sup> e induce un predominio de señales inhibitoras de la inmunidad<sup>27</sup>. Para evitar esta inhibición, un fármaco, el ipilimumab, anticuerpo monoclonal anti-CTLA4, ha sido aprobado con posterioridad a nuestras observaciones y usado con éxito para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico<sup>28</sup>.

La IL-10 es una citoquina que inhibe la respuesta inmunitaria y la inflamación. Nuestro grupo ha demostrado que un aumento en los niveles séricos de IL-10 desde el mismo momento del diagnóstico en pacientes con melanoma se asocia con menor supervivencia<sup>24</sup>, de modo que la cuantificación de IL-10 en suero podría usarse como marcador con valor pronóstico negativo desde el inicio de la enfermedad. Su aumento nos alertaría sobre la necesidad de insistir en las pruebas complementarias y aumentar la frecuencia de las revisiones para poder detectar y tratar de forma precoz eventuales recidivas del tumor. También hemos encontrado, teniendo en cuenta el polimorfismo en los genes reguladores de la capacidad de síntesis de IL-10, un genotipo (ACC/ATA) asociado con la evolución del tumor<sup>25</sup>.

A diferencia de la IL-10, la IL-6 es una citoquina que inhibe el crecimiento del melanoma en fases tempranas de la enfermedad<sup>29</sup>. Sin embargo, el melanoma es capaz de desarrollar resistencia a la acción de las citoquinas durante la progresión tumoral<sup>30</sup>. De hecho, cuando la enfermedad está avanzada, la IL-6 puede estimular en lugar de inhibir el crecimiento de las células de melanoma, fenómeno ya descrito en el mieloma múltiple<sup>31</sup>. Incluso las células de los melanomas más avanzados, pueden producir IL-6 para estimularse a sí mismas<sup>32</sup>. En consonancia con esto, nosotros hemos detectado que los pacientes afectados de melanoma con supervivencia más corta, inferior a 3 años, tienen un pico de secreción de IL-6 detectable en sangre al año y medio del diagnóstico<sup>24</sup>. Es decir, la determinación

seriada de la IL-6 sérica podría ser de utilidad en el seguimiento de la enfermedad, pues su incremento progresivo indicaría progresión del melanoma cuando aún no hay metástasis clínicamente evidentes.

Nuestro grupo también ha sido pionero en el estudio, en pacientes con melanoma, de las combinaciones de genes KIR (del inglés, *Killer Immunoglobulin-like Receptors*) con sus ligandos, especialmente las moléculas HLA-C, y ha demostrado la relación existente entre algunas de ellas y la susceptibilidad a desarrollar un melanoma, además de la asociación con el pronóstico una vez que ya ha aparecido el melanoma<sup>33-34</sup>.

No obstante, hasta ahora, los dos factores aceptados como más importantes que determinan el pronóstico de un melanoma son el ya comentado espesor tumoral de Breslow y el grado de afectación ganglionar. La biopsia selectiva del ganglio centinela permite analizar el o los ganglios linfáticos con mayor probabilidad de estar afectados en caso de una diseminación de las células del melanoma por vía linfática. El estudio del ganglio centinela permite una mayor exhaustividad y precisión en el estudio patológico de dicho ganglio y tiene menos efectos secundarios que la linfadenectomía radical. Para localizar el ganglio centinela, se inyecta en la piel, alrededor de la lesión que vamos a extirpar, un trazador isotópico con tecnecio<sup>99</sup>, que luego nos marcará en una gammagrafía la vía o las vías de drenaje linfático que hay desde el tumor primario a los ganglios linfáticos regionales y el primer ganglio donde drena el tumor en cada vía de drenaje. Posteriormente, durante la intervención quirúrgica, se pueden localizar dichos ganglios con una sonda, para extirparlos y analizarlos. Es muy importante, para un estudio adecuado del ganglio, realizar cortes seriados del mismo, procedimiento que aumenta mucho la sensibilidad de la técnica para detectar metástasis ganglionares. La biopsia selectiva del ganglio centinela tiene una aplicación diagnóstica, pronóstica y quizás terapéutica. Nuestro grupo de trabajo ha

contribuido, entre otras cosas, a establecer la distancia recomendada para la inyección del isótopo alrededor de la lesión que ha de ser extirpada en la piel junto con el ganglio centinela<sup>35</sup>, y a relacionar el número de vías de drenaje linfático con la evolución del melanoma<sup>36</sup>.

#### 4. Piel y Medicina Interna

Dicen que la cara es el espejo del alma, pero podríamos decir que la piel es el espejo del alma ya que, a través de la piel de una persona podemos obtener muchos datos de cómo ha vivido los años previos, de su personalidad y de si puede tener en el presente o en el futuro una enfermedad. Si ha tomado el sol en exceso, la piel tendrá más dañadas las fibras elásticas y de colágeno, nos ofrecerá un color más cetrino y lucirá más manchas y arrugas de lo normal para su edad. De igual modo, algunas patologías cutáneas se asocian con la personalidad del individuo y su manera de afrontar situaciones estresantes, como ocurre con algunos casos de eczema seborreico, rosácea y alopecia areata.

Una gran ventaja de la piel es que sus lesiones y patologías se ofrecen ante nuestros ojos y, por tanto, la simple observación y análisis de las mismas, nos facilita el diagnóstico de numerosas enfermedades. En ocasiones, las alteraciones observadas en nuestra piel son fruto de procesos exclusivamente cutáneos; otras veces, son la manifestación de una patología interna. Por tanto, el estudio minucioso de la piel puede ser muy útil para detectar de forma precoz muchas patologías internas, que de otro modo permanecerían ocultas durante un tiempo que siempre es precioso, especialmente en el caso de tumores ocultos que pueden comprometer la vida del paciente. De hecho, numerosas enfermedades tienen sus primeras manifestaciones en la piel y es en ésta donde se encuentra la clave para su diagnóstico inicial.

Por tanto, podemos afirmar que la Dermatología está estrechamente vinculada con la Medicina Interna y todas sus ramas. Aunque

la lista de enfermedades internas que se pueden diagnosticar gracias a la piel sería interminable, expongo a continuación algunos ejemplos para distintas especialidades médicas:

#### Piel y Hematología:

El picor o prurito intenso, solo o asociado a otros signos, como sudoración nocturna y pérdida de peso, nos obliga a descartar un linfoma de Hodgkin, entre otros trastornos linfoproliferativos como la llamada micosis fungoide que, ni es micosis, ya que es un linfoma cutáneo de células T, ni suele ser fungoide, pero este término se conserva por motivos históricos. En la patogenia del prurito intervienen citoquinas proinflamatorias<sup>37</sup>. Ante todo prurito nocturno, hay que hacer el diagnóstico diferencial entre un linfoma y una sarna o escabiosis, como refleja genialmente el director italiano Giovanni "Nanni" Moretti en su película *Caro Diario*, 1990, donde el protagonista de la película, que padece un prurito incoercible, con rascado continuo, es finalmente diagnosticado de linfoma de Hodgkin por un amigo que no era médico, a pesar de haber visitado a los especialistas más famosos del país, incluido el llamado "príncipe de los dermatólogos", que le receta Atarax, un antihistamínico. El prurito intenso también puede ser un marcador de otros procesos hematológicos, como la policitemia vera o la trombocitemia.

La *cutis laxa granulomatosa* es una variante de linfoma cutáneo de células T, donde inicialmente aparecen áreas de piel engrosada en pliegues (como axilas, ingles o zona submamaria). Posteriormente, se desarrolla de forma lenta una piel laxa y con pliegues, por rotura de fibras elásticas. Se asocia en un 30% de casos con linfoma de Hodgkin<sup>38</sup>. Histopatológicamente se observa un infiltrado denso de linfocitos atípicos, con núcleos cerebriformes, y linfocitos T multinucleados gigantes, en forma de empalizada alrededor de áreas necrobióticas con destrucción del tejido elástico.



### **Piel y Aparato Digestivo:**

La presencia de múltiples **hiperplasias o adenomas de las glándulas sebáceas**, sobre todo de la cara, se asocia con pólipos y cánceres del tracto digestivo, en el llamado síndrome de Torre-Muir<sup>39</sup>. A cualquier paciente, sobre todo si tiene más de 50 años de edad y presenta múltiples lesiones sebáceas de este tipo, se le debe preguntar por antecedentes de cáncer de colon en su familia y hacerle un estudio de sangre oculta en heces y/o colonoscopia.

La **acantosis nigricans** es un engrosamiento y aumento de la pigmentación de la piel en axilas, cuello y otras zonas, dándole un aspecto aterciopelado. Cuando aparece de novo una acantosis nigricans, hay que descartar una neoplasia oculta. El 66% de los cánceres asociados a acantosis nigricans son de estómago<sup>40</sup>.

El **liquen plano erosivo** de mucosa oral debe inducirnos a solicitar una serología de virus de la hepatitis C, sobre todo las formas más inflamatorias y ulceradas de liquen plano<sup>41</sup>.

### **Piel y Nefrología:**

La **dermatosis perforante** adquirida se caracteriza por la eliminación a través de la epidermis de algunos componentes de la dermis, como el colágeno o las fibras elásticas. Se comprueba con una pequeña biopsia y se asocia a problemas renales, sobre todo insuficiencia renal crónica<sup>42</sup>. Podría ser una consecuencia del traumatismo repetido por el rascado crónico asociado al prurito renal; también ocurre en diabéticos.

Las **uñas mitad y mitad**<sup>43</sup> están como divididas en dos partes por una línea paralela al margen libre distal de la uña. Se asocian con relativa frecuencia a la insuficiencia renal crónica, con una prevalencia del 15-50% y, de hecho, desaparecen a las pocas semanas de recibir un trasplante renal<sup>44</sup>. También se han descrito uñas mitad y mitad, aunque con mucha menor frecuencia,

en otras patologías, como la cirrosis, o incluso en personas sanas.

### **Piel y Cardiología:**

El **pliegue diagonal del lóbulo de la oreja** se ha asociado de forma significativa e independiente con un riesgo elevado de enfermedad coronaria grave<sup>45</sup>, especialmente en hombres menores de 60 años.

El **complejo de Carney**, es una enfermedad autosómica dominante donde la piel sirve como marcador diagnóstico de problemas cardíacos y endocrinos. Engloba el **síndrome NAME** (Nevus, mixomas Auriculares, neurofibromas Mixoides y Eférides o pecas) y el **síndrome LAMB** (Léntigos, mixomas Auriculares y Mucocutáneos, y nevus azules o Blue nevus). La aparición de determinadas lesiones pigmentadas y, en ocasiones, mixomas cutáneos, nos debe llevar a solicitar un estudio cardiológico completo, que puede servir para prevenir ictus, anginas, infartos o insuficiencia cardíaca<sup>46</sup>.

### **Piel y Neumología:**

La **sarcoidosis** es una enfermedad granulomatosa que afecta, sobre todo a los pulmones, con adenopatías hiliares bilaterales, los ganglios linfáticos y los ojos. La piel está afectada entre un 25% y un 35% de los casos. En ocasiones, el diagnóstico de sarcoidosis puede detectarse incluso por una reacción anómala granulomatosa en la piel tras un tatuaje<sup>47</sup>.

El **eritema indurado de Bazin** es una paniculitis que clásicamente ocurre en las piernas de mujeres con tuberculosis activa, por lo que siempre hay que descartar que haya afectación pulmonar, entre otras posibles causas<sup>48</sup>.

### **Piel y Endocrinología:**

Las calcificaciones de la piel nos obligan a descartar patología en órganos como el riñón o la glándula paratiroides. En este sentido, la **calcinosis cutis** puede conducir



al diagnóstico de un hiperparatiroidismo primario normocalcémico<sup>49</sup>. En casos severos de **calcifilaxia** por fallo renal crónico y por hiperparatiroidismo, pueden aparecer placas rojas, inflamadas y dolorosas en zonas más o menos amplias de la piel, que se pueden necrosar, ulcerar e infectar<sup>50</sup>.

La insuficiencia de las glándulas suprarrenales, o enfermedad de Addison, puede comprometer la vida del paciente a través de una crisis adrenal con déficit de hormonas mineralcorticoides y glucocorticoides, hipotensión hipovolémica y shock. Las manifestaciones clínicas antes de una crisis adrenal pueden ser muy sutiles y una de ellas es la **hiperpigmentación** de la piel y las uñas<sup>51</sup>.

### **Piel y Reumatología:**

Enfermedades como el **lupus eritematoso** o la **psoriasis** tienen con mucha frecuencia manifestaciones articulares y cutáneas. Los pacientes con psoriasis con afectación de las uñas suelen tener una incidencia superior de artropatía psoriásica que los casos sin lesiones ungueales de psoriasis (30% frente a un 11%) además de mayor severidad de la enfermedad<sup>52</sup>. El lupus eritematoso sistémico es un paradigma de enfermedad autoinmune, donde nuestro sistema inmunológico no distingue lo propio de lo no propio y producimos anticuerpos contra nuestras propias células de la piel y las articulaciones, en la mitad de los casos, manifestándose típicamente con eritema facial descrito clásicamente como “en alas de mariposa” (afectación de la piel de la nariz y mejillas) y fotosensibilidad. El diagnóstico precoz del lupus eritematoso mejora mucho el pronóstico, y a ello contribuye una vez más la piel. Hasta en un 25% de casos de lupus sistémico, las lesiones cutáneas son de aspecto discoide y cicatricial<sup>53</sup>.

### **Piel y Neurología:**

El síndrome de Sturge-Weber es una enfermedad caracterizada habitualmente por

una marca de nacimiento roja en la cara, unilateral, conocida como **mancha en vino de Oporto**, que es una malformación vascular capilar. Además, se asocia a problemas neurológicos, como calcificaciones cerebrales y crisis epilépticas. Cuando se observan estas manchas de nacimiento en la cabeza o el cuero cabelludo de un niño se aconseja una resonancia magnética cerebral para confirmar el diagnóstico<sup>54</sup>. No se atribuye a las condiciones de la vida de la madre durante el embarazo, aunque popularmente la aparición de angiomas en niños se ha asociado con antojos no satisfechos.

Las **manchas café con leche** de la piel, congénitas o desde los primeros años de vida, son un marcador de neurofibromatosis, enfermedad congénita que produce puede producir tumores habitualmente benignos tanto del sistema nervioso periférico como central<sup>55</sup>.

### **Piel y Psiquiatría:**

Las **dermatosis artefactas** son alteraciones de la piel donde el paciente sabe perfectamente la causa, pues son autoprovocadas, pero niega cualquier responsabilidad en la provocación de las mismas. Se trata de una manifestación cutánea de un trastorno psiquiátrico primario, donde el dermatólogo debe hacer un diagnóstico de exclusión ante la sospecha de dermatosis artefacta. A favor de este diagnóstico puede estar la morfología de las lesiones, con formas caprichosas y lineales, y la actitud de calma e incluso complacencia del paciente, lo que los franceses han llamado la “bella indiferencia”. Es un trastorno difícil de tratar pues, con frecuencia, cuando el paciente es enviado al psiquiatra, cambia de dermatólogo y sigue sin recibir atención psiquiátrica<sup>56</sup>.

En el **delirio de parasitación o delusio parasitorium**, un paciente va a la consulta con la convicción de que está infestado por parásitos, pero no es así. Entre otros mo-

tivos, puede ser debido a drogas y a una esquizofrenia<sup>57</sup>. De nuevo, el paciente no consulta al psiquiatra, sino al dermatólogo, que es quien tiene que hacer el diagnóstico y derivarlo correctamente.

### **Piel y Oftalmología:**

El **pseudoxantoma elástico** cursa con fragmentación y calcificación de las fibras elásticas, y se manifiesta en la piel, ojos y sistema cardiovascular. Las lesiones cutáneas pueden ser casi insignificantes y consisten en pequeñas pápulas amarillentas confluentes en placas, con patrón lineal o reticular, y que afectan típicamente los laterales del cuello, dando un aspecto en empedrado o en piel de gallina. Aunque es un trastorno genético, las lesiones en piel se suelen hacer evidentes a partir de la segunda o tercera décadas de la vida, si bien a veces el diagnóstico es más tardío cuando ya han aparecido manifestaciones oftalmológicas (desde simples estrías angioides hasta ceguera) o cardiovasculares (prolapso de la válvula mitral, aneurismas, etc)<sup>58</sup>.

La aparición de pequeñas llagas en la piel, genitales y/o boca (aftas), nos pueden llevar al diagnóstico de enfermedad de Behcet, que suele requerir un enfoque multidisciplinar del paciente involucrando entre otros especialistas, al oftalmólogo, pues son frecuentes las uveítis<sup>59</sup>.

### **Piel y enfermedades de transmisión sexual (ETS):**

Las enfermedades venéreas o enfermedades de transmisión sexual (ETS) han sido una parte fundamental de la Dermatología hasta el punto de formar parte del nombre oficial de la especialidad en España: "Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología", así como de su organismo de gestión, la "Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)". Dentro de la Venereología, tradicionalmente ha tenido gran importancia la Sífilis, cuyo nombre también está presente en el título de la re-

vista oficial de nuestra Academia: "*Actas Dermo-Sifiliográficas*", a pesar de que hoy en día el diagnóstico de sífilis es, afortunadamente, casi anecdótico en nuestras consultas.

Varios pintores han plasmado con impactante fidelidad el efecto de la temida sífilis sobre nuestra cara y cuerpo, como la clásica nariz en silla de montar pintada por Rembrandt en el "*Retrato de Gerard Lairesse*", 1655 (Museo Metropolitano de Nueva York) o un recién nacido afecto de sífilis congénita, entre las piernas de una madre que llora desconsoladamente, pintado por Edvard Munch en "*Herencia*", 1889 (Museo Munch, Oslo), tras el fuerte impacto que le causó al artista una visita a un hospital de mujeres enfermas.

Miguel de Cervantes, en "*El casamiento engañoso*" hace alusiones a la sífilis, o quizás a la gonorrea, se supone que, en forma de bubas o inflamaciones de los ganglios linfáticos, en la frase que el alférez Campuzano dice al licenciado Peralta:

*"A las demás preguntas no tengo que decir, sino que salgo de aquel hospital de sudar catorce cargas de bubas que me echó encima o a cuestras una mujer que escogí por mía, que no debiera".*

Entre las ETS podemos destacar, por su frecuencia o importancia, además de la sífilis y el SIDA, la gonorrea, las infecciones por clamidia, el herpes genital, los condilomas acuminados o verrugas genitales (infecciones causadas por distintos serotipos del virus del papiloma humano, algunos de los cuales tienen vacunas desde no hace muchos años), y algunos casos de molluscum contagioso.

## 5. Piel, Estética y Envejecimiento

La Dermatología, igual que todas las especialidades médicas, debe servir para tratar las patologías de su órgano referencia, en este caso la piel, pero también debe promover la prevención de la enfermedad y la salud de dicho órgano. Por este motivo, la Dermatología tiene una parte que podríamos llamar Estética o Cosmética, que ha experimentado mucho auge en los últimos años, y que sería el arte de mantener sana la piel y, cada vez más, el arte de embellecerla para mejorar nuestro aspecto. En cualquier caso, una piel más sana siempre es una piel más bella, por lo que, desde siempre, en mi especialidad se ha cumplido esta función cosmética, aunque haya sido de forma indirecta o inconsciente.

Cuando el dermatólogo realiza un procedimiento con fines estéticos también está ejerciendo un acto médico. Para ello debe saber combinar en su justa proporción la ciencia médica y el arte para obtener un resultado satisfactorio, que va a tener un componente objetivo y otro subjetivo, por parte tanto del médico como del paciente. Al aumentar la salud de nuestra piel y su apariencia estética, se aumenta la sensación de bienestar y, en muchos casos, la autoestima y confianza en uno mismo. Claros ejemplos son los tratamientos estéticos del acné o de las manchas y cicatrices, que pueden suponer un estigma importante para el paciente que sufre estos problemas.

La Dermatología dispone de un cada vez más variado arsenal terapéutico para conseguir un aspecto más saludable de la piel y más rejuvenecido o ambos. Aquí se incluyen, entre otros muchos tratamientos:

- láseres vasculares (como el Neodimio-YAG o el colorante pulsado), para tratar telangiectasias, rosácea y otras alteraciones vasculares de la piel,
- láseres tanto *Q-switched* o de nanosegundos como de picosegundos, para eliminar léntigos o manchas solares y seniles, así como tatuajes negros o de diferentes colores,

- láser CO<sub>2</sub>, que se puede usar tanto en modo quirúrgico o ablativo para tratar fibromas y otros pequeños tumores benignos de la piel, como en modo semiablativo o fraccionado, para rejuvenecimiento mediante la renovación de las células de la epidermis y la estimulación de la síntesis de colágeno por los fibroblastos dérmicos,
- microdermoabrasión con microcristales o microagujas,
- gran variedad de peelings químicos (glicólico, láctico, pirúvico, mandélico, salicílico, fenol...). Está demostrado que la renovación de las capas más externas de la piel que producen los peelings, no sólo tiene un efecto estético de aumentar la calidad de la piel, sino que tiene un efecto médico, pues sirve para prevenir el cáncer de piel<sup>60</sup>.

La piel es nuestro órgano más extenso y la primera barrera que nos protege de las agresiones externas. Por eso, en ella se hacen visibles los primeros signos del envejecimiento y las marcas que el paso de los años va dejando sobre nosotros, en forma de una piel con más descamación, manchas, arrugas finas y surcos, con progresiva pérdida de su hidratación, turgencia y elasticidad. Todo esto se debe, en parte, a la menor producción de sebo, y a la pérdida de agua, ácido hialurónico y otros componentes de la sustancia fundamental de la piel, además del deterioro de las fibras elásticas y de colágeno de la dermis. Estos cambios ocurren tanto como consecuencia de la edad (envejecimiento cronológico) como de la exposición a la luz solar (fotoenvejecimiento). Si hemos tomado mucho el sol a lo largo de nuestra vida, por motivos laborales (albañiles, agricultores, marineros...) o de recreo (bicicleta, deportes náuticos, golf...), aparecerán signos de fotoenvejecimiento: léntigos y manchas oscuras, rojeces y arañas vasculares, puntos rubí o seniles, color más cetrino de la piel... La piel es como una caja negra que cuenta muchas cosas de nuestro pasado. Podríamos decir que la mitad del estado de nuestra piel es genético, pero la otra mitad es

ambiental y depende de cómo la hemos cuidado y protegido a lo largo de nuestra vida.

Con la edad, se produce un adelgazamiento de todas las capas de la piel, desde la más superficial o epidermis, hasta la más profunda, el tejido celular subcutáneo o pánículo adiposo, pasando por la dermis. La pérdida de grasa es una de las causas de la aparición de arrugas y surcos, y de la flacidez de la cara.

Con la edad, van reduciéndose los compartimentos grasos de la cara, por lo que se hundenden las mejillas y se marcan más los distintos surcos faciales (nasolabial, mentoniano, surco de la ojera...); aparecen arrugas horizontales en la frente y verticales en el entrecejo; se produce un adelgazamiento de los labios y aparecen arrugas verticales perpendiculares al bermellón, sobre todo en el labio superior y en mujeres fumadoras, popularmente conocido como “código de barras”.

También con la edad, ocurre una pérdida progresiva de pelo, tanto en hombres como en mujeres. Además, el cabello se va haciendo más fino y quebradizo, más ralo y con menos volumen.

Las tres edades de la vida, niñez, madurez y vejez, han sido plasmadas por distintos artistas (Klimt, Picasso, Dalí...), pero sin duda el cuadro del pintor renacentista alemán Hans Baldung Grien “*Las tres edades y la muerte*” (1540, Museo del Prado) es uno de los más impactantes a la hora de reflejar el implacable efecto del paso de los años. El pintor, discípulo aventajado de Durero, muestra la evolución desde un niño que duerme plácidamente en el suelo hasta la muerte que se aferra al brazo de una anciana decrepita que a su vez mira hacia su juventud pensando en lo efímera que es la vida. En la cara y el cuerpo de la bella joven se aprecia una piel blanca y luminosa, con pómulos marcados y sin signos de flacidez. Por el contrario, la mujer vieja tiene un pelo escaso y blanquecino, piel amarillenta con un tono apagado, luce ostensibles arrugas y surcos, y tiene evidentes signos de flacidez. En el cuadro se simboliza el inexorable paso del tiempo con un reloj de arena imposible de detener.

Hablando de lo bello, ¿qué es una cara bonita? Independientemente de la nacionalidad, la raza o la edad, existe una idea subjetiva común de lo que es una piel y una cara atractiva, una percepción común de la belleza<sup>61</sup>. Incluso los bebés mantienen más tiempo fija la mirada ante una cara bella que ante otra menos agraciada<sup>62</sup>. Hay rasgos que nuestro cerebro procesa subconscientemente en milisegundos y hacen que una cara nos guste más o menos: la forma facial; el equilibrio en el tamaño, forma y distribución de la frente, pómulos, nariz, ojos, labios y mentón; y la textura, color y luminosidad de la piel. Casi todos estos rasgos se pueden mejorar y remodelar mediante tratamientos inyectables a distintos niveles entre la piel y el hueso; los dos más conocidos y usados son el ácido hialurónico y la toxina botulínica<sup>63,64</sup>. Ésta última, inyectada en puntos clave, consigue relajar músculos cuya contracción repetida ocasiona arrugas y surcos en la piel, por lo que éstos van desapareciendo o, al menos, atenuándose con el paso del tiempo<sup>64</sup>. Los llamados rellenos de ácido hialurónico sirven para restaurar volúmenes donde se han reducido o para mejorar la distribución de los ya existentes<sup>63</sup>; en el primer caso hablaríamos de rejuvenecimiento y en el segundo sencillamente de embellecimiento.

La belleza es armonía y es equilibrio. En el caso de la piel, el equilibrio debe existir en todos sus componentes, desde las células hasta la arquitectura y estructura de las distintas capas de dicha piel, incluyendo la proporción adecuada de grasa y agua en el manto hidrolípido superficial, el pH o la composición de la matriz intercelular. A nivel macroscópico, el equilibrio también debe existir en las proporciones de los elementos anatómicos que integran la cara: nariz, ojos, labios, pómulos, mentón.... La percepción de la belleza va más allá de la existencia aislada o no de arrugas y surcos, por lo que actualmente se tiende más a recuperar volúmenes y proporciones perdidas, que eliminar una arruga o rellenar un surco, es decir a buscar un rejuvenecimiento

facial global, en tres dimensiones, basándose en un conocimiento íntimo de la anatomía facial.

En el rejuvenecimiento facial sin cirugía o, simplemente, embellecimiento facial, se necesita, por un lado, una piel más sana y de más calidad: hidratada, luminosa, homogénea y de textura suave. Por otro lado, es preciso recuperar u optimizar el volumen facial buscando simetría, armonía, proporción y equilibrio entre los distintos componentes de la cara, siguiendo unos cánones que ya fueron analizados y usados hace cientos de años.

Muchos artistas del Renacimiento, entre ellos Leonardo da Vinci, estudiaron a sus homólogos de la Grecia y Roma clásicas, intentando captar su facultad de plasmar la belleza en sus pinturas y esculturas. Los antiguos griegos mantenían que toda la belleza se fundamentaba en la precisión de las matemáticas. Y se sirvieron de una relación matemática que se repite como código de perfección en objetos y seres de la Naturaleza, y que ha sido copiada en creaciones del hombre en arquitectura, música y arte. Se trata del número Phi, también llamado de la proporción divina o proporción áurea: 1,6180. En Geometría, es una relación lineal en la que la parte más corta es a la más larga, como la más larga a la línea completa. En Matemáticas es el único número que tras dividir uno por él, da su recíproco: 0,6180. Se llama *Phi* porque fue usado de forma habitual por el escultor griego Fidias, aunque había sido usado desde el antiguo Egipto. Esta proporción está presente en el Partenón, la Venus de Milo, la catedral de Notre Dame, el hombre de Vitruvio de Leonardo da Vinci o hasta en un violín Stradivarius. También se ajustan a la proporción áurea las formas de una caracola, un girasol o las falanges de nuestros dedos. Ricketts, en 1982, describió que, en todos los dedos de nuestra mano, cada falange es áurea con respecto a la falange contigua<sup>65</sup>.

Además de con el número *Phi*, la juventud y la belleza facial también se han asociado con un triángulo con los brazos hacia

arriba (triángulo de la belleza). Con la edad más avanzada, dicho triángulo se invierte, y tiende a disponerse con los brazos hacia abajo. Esto ocurre porque con los años, hay un debilitamiento de los tejidos que dan soporte a la cara, desde la piel hasta los músculos y fascias. Incluso el hueso se va deformando y modificando con la edad.

En resumen, el remodelado facial con materiales inyectables siguiendo los cánones de belleza, adaptados a la edad y al sexo de cada paciente, permite corregir de forma sutil y natural, pequeños defectos anatómicos o, a veces, sencillamente, mejorar lo que ya está bien. Todo ello tiene una repercusión emocional para los pacientes, pues corrige la imagen que pueden dar de persona cansada o triste, más que el aspecto envejecido o no. Y mejorar eso, conseguir un aspecto más sano, más joven o más bello, en un mundo competitivo como el actual, puede mejorar la vida personal y laboral de muchos pacientes tratados con fines estéticos.

## 6. Epílogo

Quiero terminar haciendo hincapié en una idea que ya he comentado al inicio de este discurso, y es la inabarcable amplitud del campo de la Dermatología, a pesar de lo fácil que pueda parecer abordarla o incluso suplantarla, por su asequibilidad y por el solapamiento con otras ramas de la Medicina y, por supuesto, con su madre, la Medicina Interna. Para el ejercicio de la Dermatología, sólo hace falta observación de lo que tenemos delante de nuestros ojos y saber leerlo, como ocurría con el melanoma y su mensaje escrito en la piel. Se trata de integrar imágenes y patrones visuales para, "*voilà*", dar con el diagnóstico. Luego, siguiendo el principio hipocrático de "*primum non nocere*", debemos intentar dar una solución a problemas que, aunque puedan parecer nimios, precisamente por su visibilidad, como el acné de un adolescente, pueden dejar marcas indelebles no sólo en nuestra piel sino en su hermano ectodérmico, nuestro cerebro y, por ende, en

nuestra manera de ser y nuestro comportamiento. Somos como es nuestra piel, y nuestra piel es como somos.

Si la Dermatología fuera un barrio con calles a las que poner nombre, por supuesto habría que poner una calle de la Verrugas, pero la calle de las Nuevas Tecnologías debería ser ya una avenida, pues cada vez se recurre más a sofisticados láseres y dispositivos médicos con fines diagnósticos y terapéuticos. Pero no debemos dejarnos deslumbrar por la luz de los fuegos artificiales. El uso de todas estas avanzadas tecnologías no debe ser un fin, sino un medio; para sanar la piel enferma, o para mejorar su imagen y aspecto y hacer más llevadero el vértigo de la vida diaria.

Aunque Cupido a veces nos venda los ojos, el amor no siempre es ciego. En parte por este motivo surge la Dermatología Estética. El dermatólogo puede ir de lo sublime a lo aparentemente profano, sin perder su identidad, siempre que el fin sea ayudar y servir al paciente, y no servirse a sí mismo. Hacer la piel más bella, la cara más próxima a un ideal que ya fue definido por lo clásicos, y que no es preciso alterar, puede aumentar la felicidad y satisfacción tanto del que recibe el tratamiento como del que lo realiza. Ahora que vivimos en una sociedad “selfie”, de inmediatez, la parte estética de la Dermatología, a veces, puede ayudar a evadirnos de la cruel realidad y de las miserias que nos rodean y, muchas veces, elevar nuestro ánimo y satisfacer nuestras demandas o carencias internas. Esas demandas, a veces, no son más que necesidad de sentirse amados. En cualquier caso, conviene tener presente, como decía Milan Kundera en *“La insostenible levedad del ser”*, que: *“Es posible que no seamos capaces de amar precisamente porque deseamos ser amados”*. Si el dermatólogo puede sanar la piel, con ello, a veces, puede ayudar a sanar el alma. Y, como dije al principio de mi discurso, a mí me gusta más la belleza del alma.

De modo análogo a como las alteraciones de la piel pueden ser manifestación y consecuencia de problemas internos, tanto orgáni-

cos como psicológicos, a su vez los problemas de la piel pueden derivar en formas de ser y causar tristeza o enojo, desde una simple mancha o un grano, hasta un melanoma.

La piel es como las personas, tiene una parte superficial y una parte profunda y, para llegar a ésta última hay que intentar no dañar la primera sino respetarla con esmero, pues es lo que necesita para mantener su homeostasis. El dermatólogo lo sabe perfectamente y, para ello, debe conjugar ciencia y arte en proporciones variables según el caso.

Para terminar, podríamos decir que, en 1963 Mario Benedetti, en *“Noción de patria”*, escribió una poesía, *“Flor de piel”*, siguiendo un índice parecido a mi discurso de hoy, hablando primero de patologías cutáneas y luego de los efectos del paso del tiempo sobre la piel:

*“Esta piel de mis poros  
y mis alergias  
esta piel de mis pecas  
y mis pecados  
de mis lunares  
y cicatrices  
de mis erizos  
y picazones  
esta piel de mis venas  
y tus caricias  
de hora en hora  
se vuelve arrugas  
con plan  
con método  
sin retroceso  
dentro de quince  
de veinte años  
dentro de veinte  
treinta minutos  
será un hollejo  
será una pasa  
un viejo odre  
sin vino nuevo”*

Afortunadamente, hoy día, se puede ser menos fatalista, pues la Dermatología tiene muchas más armas que medio siglo atrás para



ayudar a mitigar el efecto del paso de los años sobre nosotros y sobre nuestra piel, para que seamos, si se me permite una metáfora más jocosa, y al hilo de la parte final de esta poesía, más tiempo uva y menos tiempo pasa.

Muchas gracias

## 7. Bibliografía

1. Weinstock, M.A.; Boyle, M.M. *Statistics of interest to the dermatologists*. En: Thiers, B.; Lang, P.G. Jr. Eds-. *Year Book of Dermatology and Surgery*. Mosby: St. Louis 1998; pp 7-23.
2. Zanetti, R. et al. *Cutaneous melanoma and sunburns in childhood in a southern European population*. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1172-6.
3. Lazovich, D. et al. *Association between indoor tanning and melanoma in younger men and women*. *JAMA Dermatol*. 2016; 152(3): 268-75.
4. Norval, M. et al. *The human health effects of ozone depletion and interactions with climate change*. *Photochem Photobiol Sci* 2011; 10(2): 199-225.
5. Marks, R. *Epidemiology of melanoma*. *Exp Dermatol* 2000; 25: 459-63.
6. Martínez-Escribano et al eds. *Melanoma. Guía Práctica Clínica*. 1ª ed. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Consejería de Sanidad de Murcia, 2012.
7. Piñero et al eds. *Melanoma. Guía Práctica Clínica*. 2ª ed. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Consejería de Sanidad de Murcia, 2016.
8. Tejera-Vaquero et al. *Skin cancer incidence and mortality in Spain: a systematic review and meta-analysis*. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107(4): 318-28.
9. Bauer, J.; Garbe, C. *Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data*. *Pigment Cell Res*. 2003; 16(3): 297-306.
10. Davis, N. *Modern concepts of melanoma and its management*. *Ann Plast Surg* 1978; 1: 628-630.
11. Koch, S.E.; Lange, J.R. *Amelanotic melanoma: the great masquerader*. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(5): 731-4.
12. Goldstein, A.M. et al. *Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents*. *J Med Genet* 2007; 44: 99-106.
13. Begg, C.B. et al. *Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample*. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1507-15.
14. García-Borrón, J.C. et al. *MC1R, the cAMP pathway, and the response to solar UV: extending the horizon beyond pigmentation*. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014; 27(5): 699-720.
15. De Torre y Martínez-Escribano. *Novel CDKN2A mutation detected in Spanish melanoma pedigree*. *Exp Dermatol* 2010; 19: e333-e335.
16. Pérez-Oliva et al. *Identification and Functional Analysis of Novel Variants of the Human Melanocortin 1 Receptor Found in Melanoma Patients*. *Hum Mutat* 2009; 30: 811-22.
17. Breslow, A. *Thickness, cross-sectioned area and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma*. *Ann Surg* 1970; 172: 902-908.
18. Morton, D.L. et al. *Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness*. *Cancer* 1993; 71: 3737-43.
19. Nestle, F.O. et al. *New perspectives on immunobiology and immunotherapy of melanoma*. *Immunol Today* 1999; 20(1): 5-7.
20. Geertsen, R. et al. *Immune escape mechanisms in malignant melanoma*. *Int J Mol Med* 1999; 3: 49-57.
21. Thauland, T.J. et al. *CD28-CD80 interactions control regulatory T cell motility and immunological synapse formation*. *J Immunol* 2014; 193(12): 5894-5903.



22. **Martínez-Escribano, J.** *Estudio del fenotipo de células mononucleares en sangre periférica de pacientes con melanoma. Análisis de los niveles séricos y polimorfismo de citoquinas. Tesis doctoral. Universitat de València 2001. ISBN 84-370-5570-9.*
23. **Martínez-Escribano, J.A. et al.** *Changes in the number of CD80+, CD86+, and CD28+ peripheral blood lymphocytes have prognostic value in melanoma patients. Hum Immunol 2003; 64: 796-801.*
24. **Martínez-Escribano et al.** *Estudio prospectivo de los niveles de citoquinas séricas en pacientes con melanoma: valor pronóstico. Actas Dermosifiliogr. 2005; 96: 83-91.*
25. **Martínez-Escribano, J.A. et al.** *Interleukin-10, interleukin-6 and interferon-gamma gene polymorphisms in melanoma patients. Melanoma Res 2002; 12: 465-469.*
26. **Yu, X. et al.** *The role of B7 costimulation in CD4/CD8 T cell homeostasis. J Immunol 2000; 164: 3543-3553.*
27. **Chambers, C.A. et al.** *The role of CTLA-4 in the regulation and initiation of T-cell responses. Immunol Rev 1996; 153: 27-46.*
28. **Wolchok, J.D. et al.** *Nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma, Rollin, L.; Larkin, J. N Engl, J Med 2017; 377(25): 2503-2504.*
29. **Lu, C.; Vickers, M.F.; Kerbel, R.S.** *Interleukin 6: a fibroblast-derived growth inhibitor of human melanoma cells from early but not advanced stages of tumor progression. Proc Natl Acad Sci USA, 1992; 89: 9215-9219.*
30. **Kerbel, R.S.** *Expression of multi-cytokine resistance and multigrowth factor independence in advanced stage metastatic cancer. Malignant melanoma as a paradigm. Am J Pathol 1992; 141:519-524.*
31. **Levy, Y.; Tsapis, A.; Brouet, J.C.** *Interleukin-6 antisense oligonucleotids inhibit the growth of human mieloma cell lines. J Clin Invest 1991; 88: 696-699.*
32. **Lu, C.; Kerbel, R.S.** *Interleukin-6 undergoes transition from paracrine growth inhibitor to autocrine stimulator during human melanoma progression. J Cell Biol 1993; 120: 1281-1288.*
33. **Campillo, J.A. et al.** *KIR gene variability in cutaneous malignant melanoma: influence of KIR2D/HLA-C pairings on disease susceptibility and prognosis. Immunogenetics. 2013; 65: 333-43.*
34. **Campillo, J.A. et al.** *Natural killer receptors on CD8 T and natural killer cells from different HLA-C phenotypes in melanoma patients. Clin Cancer Res 2006; 12: 4822-4831.*
35. **Martínez-Escribano, J.A. et al.** *Does injection distance of the tracer modify lymphatic mapping in sentinel node biopsy of melanoma?. Dermatol Surg 2001; 27: 881-883.*
36. **Piñero, A. et al.** *Multiple lymphatic basin drainage from cutaneous melanoma as a prognostic factor. World J Surg. 2012; 36: 579-585.*
37. **Lewis, D.J.; Huang, S.; Duvic, M.** *Inflammatory cytokines and peripheral mediators in the pathophysiology of pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May 18. doi: 10.1111.*
38. **De Gregorio, R.; Fenske, N.A.; Glass, L.F.** *Granulomatous slack skin: A possible precursor of Hodgkin's disease. J Am Acad Dermatol 1995; 33(6): 1044-1077.*
39. **John, A.M.; Schwartz, R.A.** *Muir-Torre syndrome: An update and approach to diagnosis and management. J Am Acad Dermatol 2016; 74(3): 558-566.*
40. **Muñoz, F. et al.** *Acanthosis nigricans como manifestación inicial paraneoplásica de adenocarcinoma gástrico. Gastroenterol Hepatol 2007; 30: 15-18.*
41. **Nagao, Y.; Sata, M.** *Hepatitis C virus and lichen planus. J Gastroenterol Hepatol. 2004 Oct; 19(10): 1101-1113.*
42. **Haseer, K.H. et al.** *Acquired reactive perforating dermatosis: a rare skin manifestation in end stage renal disease. Nephrology (Carlton). 2014; 19(8): 515-516.*
43. **Lindsay, P.G.** *The half-and-half nail. Arch Intern Med 1966; 119(6): 583-587.*
44. **Iorizzo, M.; Daniel, C.R.; Tosti, A.** *Half*

- and half nails: a past and present snapshot. *Cutis* 2011; 88(3): 138-139.
45. Shmilovich, H. et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2012; 109(9): 1283-1287.
  46. Mateus, C. et al. Heterogeneity of skin manifestations in patients with Carney complex. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(5): 801-810.
  47. Papageorgiou, P.P.; Hongcharu, W.; Chu, A.C. Systemic sarcoidosis presenting with multiple tattoo granulomas and an extra-tattoo cutaneous granuloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12(1): 51-53.
  48. Gomes, R.T. et al. Dermatologic manifestations of infective endocarditis. *An Bras Dermatol* 2016; 91: 92-94.
  49. Sepriano, A.R. et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism presenting as calcinosis cutis. *J Clin Rheumatol*. 2014 Sep; 20(6): 330-331.
  50. Giroto, J.A. et al. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001; 130(4): 645-650.
  51. Michels, A.; Michels, N. Addison disease: early detection and treatment principles. *Am Fam Physician* 2014; 89(7): 563-8.
  52. Armesto et al. Psoriasis ungueal: estudio en 661 pacientes con psoriasis vulgar. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 365-72.
  53. Lahita, R.G. *En Systemic lupus erythematosus, 2nd ed.* New York (NY): Churchill Livingstone; 1987: 620.
  54. Zallmann et al. Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review. *Pediatr Dermatol* 2018; 35(1): 30-42.
  55. Kara, N.S. *The Diagnostic and Clinical Significance of Café-au-lait Macules.* *Pediatr Clin* 2010; 57: 1131-53.
  56. Rodríguez, A.; García, B. *Dermatitis artefacta: revisión.* *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 854-866.
  57. Koo, J.; Lee, C.S. *Delusions of parasitosis. A dermatologist's guide to diagnosis and treatment.* *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(5): 285-290.
  58. Zineb, K. Ophthalmologic manifestations of pseudoxanthoma elasticum. *Oman J Ophthalmol* 2018; 11(1): 88-89.
  59. Bang, D. *Clinical spectrum of Behçet's disease.* *J Dermatol*. 2001; 28(11): 610-613.
  60. Abdel-Daim, M. et al. Effect of chemical peeling on photocarcinogenesis. *J Dermatol* 2010; 37(10): 864-72.
  61. Jones, D.; Hill, K. *Criteria of facial attractiveness in five populations.* *Hum Nat* 1993; 4: 271-96.
  62. Langlois, J.H.; Roggman, L.A.; Casey, R.J. et al. *Infant preferences for attractive faces: rudiments of a stereotype?.* *Dev Psychol* 1987; 23: 363-369.
  63. Jones, I.T. et al. *A single center, prospective, randomized, sham-controlled, double-blinded, split-face trial using microinjections of transparent hyaluronic acid gel for cheek rejuvenation.* *Dermatol Surg*. 2018 Jan 29. doi: 10.1097.
  64. Dayan, S.H. et al. *A randomized study to assess the efficacy of skin rejuvenation therapy in combination with neurotoxin and full facial filler treatments.* *J Drugs Dermatol*. 2018; 17(1): 48-54.
  65. Ricketts, R. *The biologic significance of the divine proportion and Fibonacci series.* *Am J Orthod* 1982; 81(5): 351-70.

*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**

**Excm. Sr. D. Francisco Toledo Romero**  
Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**Discurso de recepción**

**‘Ojo clínico: Sabiduría práctica  
(PHRONESIS)’**

**Dr. Bartolomé García Pérez**  
Doctor en Medicina.  
Jefe de Servicio de Medicina Interna  
Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia

20 de diciembre de 2018



# Discurso de presentación del Dr. Bartolomé García Pérez

✿ **Francisco Toledo Romero** ✿

Académico 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,  
Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos,  
Señoras y Señores,  
Amigos, colegas y compañeros,*

la mejora y el estudio constante persiguiendo cualquier avance médico.

*“Lo que me gusta es el reto clínico,  
que se curen y que mejoren”  
(Dr. Bartolomé García Pérez)*

Con la venia Sr. Presidente, Nos reunimos en esta tarde de diciembre, y cumpla con gusto la encomienda de presentar ante ustedes al Doctor Don Bartolomé García Pérez, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Y lo hago con emoción porque glosar la vida personal y profesional del Dr. García Pérez es una gran satisfacción para quien les habla, a la que añado mi admiración personal desde la niñez en nuestro Albox natal. Desde entonces para mí era el líder, capitán del equipo de fútbol y debutante como maestro y filósofo al que yo quería parecerme. Viéndolo trabajar día a día, en los casi 30 años que llevo en Murcia, esa admiración solo ha hecho que crecer. No obstante, entiendan que resulte complejo resumir su extenso devenir profesional en pocos folios. Y es que la vida profesional del Doctor García Pérez ha sido una vida de entrega vocacional a la medicina y a los pacientes, en el que destaca no solo su componente humano si no su constante interés por



Dr. Francisco Toledo Romero en su lectura del discurso de presentación del Dr. Bartolomé García Pérez como Académico Correspondiente.

El Doctor Bartolomé García Pérez es el cuarto hijo de los 8 vástagos del matrimonio entre Doña Catalina Pérez Gómez y D. Martín García Ramos. Su familia era originaria de Arboleas (Almería), dónde en el Cortijo del “Apeadero”, su padre creó una academia de verano para mantener o adelantar las tareas del curso a los más rezagados. Fue el primer hijo que nació en Albox, municipio de la provincia de Almería, dónde su padre, D. Martín, fue catedrático de Lengua y Literatura en el Instituto que lleva su nombre en Albox. Don Martín ha dejado huella en generaciones de estudiantes incluido quien les habla y, como no, en sus hijos. Todo el mundo que se refiere a Don Martín lo hace con respeto y veneración. Tal era este profesor, de inteligencia superior y ávido de conocimientos desde que era un niño. Su hambre por aprender le hacía leer todo lo que caía en sus manos, y lo hacía en los lugares más insospechados. Así que como debía arar en el campo para ayudar a sus padres, se construyó un atril que colgó en los lomos del asno donde apoyaba los libros. No pasaba un segundo sin instruirse. Don Martín, hombre proactivo buscaba las lecturas y libros en la biblioteca del pueblo, y cuando acabó de leer todos los libros en la lengua de Cervantes, de forma intuitiva y natural, aprendió la lengua de Molière al leer los únicos libros que le quedaban por leer, que eran en francés.

La madre del Dr. García Pérez, Doña Catalina, era ama de casa. Una mujer que irradiaba un espíritu de armonía para el sostén y equilibrio de esa unidad familiar de ocho hijos. Estos fueron los progenitores de Don Bartolomé que inspiraron en sus hijos la filosofía del esfuerzo, de la amabilidad y de la necesidad de formarse. Pero, sobre todo, les inculcaron y les templaron para ser buenas personas en la vida. Por ello, sabiendo cómo fueron sus padres, entendemos porque Don Bartolomé es como es. Lo desarrolló desde la cuna.

Sus siete hermanos han seguido diferentes caminos profesionales y, además de la inteli-

gencia, cada uno ha desarrollado facetas de trabajo diversas como matemáticas, economía, literatura, música o bellas artes, y 3 de ellos se han dedicado al ejercicio de la medicina.

Don Bartolomé desde joven destacó por su liderazgo y por su afán de ayudar al prójimo. Como se le daba bien el seguir y chutar el balón, fue durante años el capitán del equipo de fútbol de nuestra infancia. Esta afición le ha seguido toda la vida habiendo ganado el subcampeonato de las olimpiadas de fútbol médico en Agadir, Marruecos, siempre con el dorsal número 7 (número cabalístico de la suerte). El fútbol ha sido su hobby semi-profesional hasta recientemente cuando cumplió 50 años en que pasó a ser Presidente honorífico de la Federación de Balompié Médico en Murcia.

Pero volviendo a su vida adolescente, cuando tuvo 17 años dejó Albox para ir a estudiar a la Universidad de Granada y realizar la carrera de Medicina (de 1975 a 1981). Al acabar la licenciatura, ejerció durante 2 años como médico de familia en Vera y en diversos pueblecitos de la Sierra de Los Filabres. En 1985, comenzó la especialidad de Medicina Interna en Murcia con los ilustres doctores, Don Antonio López Alanís, Don Agustín Navarrete, Don Ginés Ortega (a quien considera su maestro), Don Vicente Campillo, Don Faustino Herrero.

En el año 1989 forma parte del equipo de la puerta de urgencias que marcó su vida profesional ya que viendo sujetos pacientes, de forma paulatina y constante, y a veces con importantes niveles de estrés, le permitió desarrollar el imprescindible “ojo clínico”. Durante ese tiempo, y por al menos 10 años, compaginó su trabajo de la puerta de urgencias con asistencia en la Unidad de cuidados intensivos de la Clínica Belén, después Clínica Virgen de la Vega de ASISA, trabajando con el Doctor Ginés Torres. En ese tiempo también realizó la tesis doctoral bajo la dirección de los Profesores Mariano Valdés y José Ballesta con la inestimable ayuda de la Dra.

María Teresa Castell. Defendió la tesis doctoral el 16 de diciembre de 1992 con el tema de investigación básica en pollos: “*Efecto del nifedipino sobre la extensión y composición de la placa arteriosclerosa en pollos alimentados con huevos*”, con la que obtuvo la máxima calificación académica, Apto cum laude, y obtuvo el Premio Nacional de Cardiología.

De 1992 a 1994, el doctor García Pérez trabajó en los inicios del Hospital Morales Meseguer que celebró sus bodas de plata el pasado año 2017. Allí compartió labores médicas cotidianas con los doctores Don Carlos Marras, Don José Gálvez y Doña Ángela Page. Pero al tener solo acceso a consultas externas sin hospitalización decidió volver al Hospital Virgen de la Arrixaca, primero a la puerta de urgencias y después al Servicio de Medicina Interna con el profesor Joaquín Gómez. Fue Profesor Asociado de Infecciosas de la Universidad de Murcia hasta que junto al Doctor Manuel Molina Boix vuelven al Hospital Morales Meseguer por dos años y medio consiguiendo los mejores datos de hospitalización corta.

En el año 1999 regresa de nuevo al Hospital Virgen de la Arrixaca y el 2 de noviembre de ese mismo año desarrolla e inaugura la primera Unidad de Corta Estancia (UCE) de la región de Murcia. Una innovación de gran calado y de interés sanitario solo precedida por las UCEs de Valencia y Galicia. El Doctor García Pérez persigue su obsesión del bienestar del paciente y consigue agilizar los procedimientos diagnósticos y de tratamiento por el bien del enfermo, que siempre está en el centro de su actividad asistencial.

En el Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen de la Arrixaca continua su carrera desde 1999 hasta la actualidad. De 2012 a 2017 fue Jefe de Sección, y el pasado año fue nombrado Jefe de Servicio del mismo.

Ha realizado múltiples cursos de formación, sub-especialización y actualización, en base a su máxima de que nunca se termina de aprender. Realizó el Master en Metodología de Investigación Clínica, que realizó en varios

módulos durante diversos años por su interés en conocer profundamente los entresijos de la metodología en la investigación biomédica.

El Dr. García Pérez es Director del Master en tratamiento anticoagulante de la Universidad Católica San Antonio de Murcia. Y ha sido profesor del Máster en Medicina de Emergencias, y en diversos cursos de doctorado, así como en diversos cursos de avances en nuevas tecnologías y abordajes terapéuticos.

Ha publicado 4 capítulos de libro, más de 50 artículos científicos originales en revista nacionales e internacionales de reconocido impacto científico, y ha realizado más de 100 ponencias en forma de poster y de comunicación oral en congresos nacionales e internacionales de su especialidad.

Ha participado en 5 proyectos de investigación nacional y regional de obtención competitiva. Y ha dirigido 9 tesis doctorales de su campo de trabajo, que fueron calificadas con la máxima calificación académica. Asimismo, es de destacar que obtuvo 2 Premios nacionales en base a sus resultados de investigación.

D. Bartolomé García Pérez es miembro de varias sociedades científicas: Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculard (SEACV), Capítulo Español de Flebología y Linfología (CEFyL) de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculard (SEACV) y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Pero el Doctor Bartolomé García Pérez es ante todo un médico clínico que se ocupa de sus pacientes y se preocupa por ellos. Es un formador de médicos a los que inculca los valores humanos y humanistas del médico en el sentido más clásico del término, pero sustentado por el conocimiento científico que aplica a cada acto médico.

Entre los médicos clínicos de nuestro hospital ha dejado ya su nombre el conocido “Signo de Bartolo” que se refiere a la actitud en la cama del enfermo que ingresado en los días previos por urgencias cruza los brazos



por detrás de la cabeza, señal inequívoca de que puede ser alta.

También es conocida la “Maniobra de Bartolo” para solucionar el atragantamiento súbito...

Y en el acto médico ha desarrollado de forma espectacular, el denominado **ojo clínico**. Esa capacidad que no todos los galenos exhiben aunque todos lo deberían perseguir y cultivar comenzando por la disposición y aptitud de observación.

Según la Real Academia de la Lengua Española observar tiene varias acepciones:

1. Examinar atentamente (observar los síntomas de una enfermedad);
2. Advertir, reparar;
3. Mirar con atención y recato, atisbar.

Observar es esencial en el acto médico. Y aprender a observar es lo primero que habría que enseñar a los estudiantes de medicina. Para conseguir un correcto acto médico se debe desarrollar la intuición. Ser capaces de percibir de forma cuasi inmediata una situación sin “aparente” necesidad de razonamiento lógico... Desarrollar el ojo clínico. Pero el ojo clínico no se educa al azar. El ojo clínico exige dedicación, entrenamiento de los circuitos de las neuronas en espejo, qué a golpe de perseverancia e insistencia, con voluntad contemplativa, se logre llegar a identificar y deducir el diagnóstico en un alarde de despistaje entre muchos diagnósticos diferenciales.

Pero alcanzar la destreza de esta cualidad que parece espontánea, no es baladí. No todos los médicos la poseen, no todos tienen el talento, perseverancia, determinación y amor a la profesión que detenta el doctor Bartolo García Pérez. El ojo clínico lo desarrolla quien mucho estudia y mucho observa. Quien dedica sus ojos, sus oídos, sus circuitos cerebrales a crear conexiones de forma activa. Quien estudia de forma constante, casi compulsiva. Porque el saber médico va in crescendo y hay que seguir estudiando día a día, año a año.

En este ya bien adentrado siglo XXI, podría-

mos tender a pensar que el ojo clínico es cosa del pasado reciente, y que ya no tiene razón de ser. Que hemos superado los tiempos modernos, postmodernos y post-postmodernos y dentro del halo de *hipermodernidad* de Gilles Lipovetsky (París, 1944) estamos sumergidos en la cultura de lo efímero, dónde se enfatizan las dinámicas de la globalización, y en el que la eficacia técnica debe prevalecer por encima del individuo. O bien que siguiendo a *Samuels con automodernidad*, lo que nos espera en el futuro próximo es una combinación de automatización tecnológica con autonomía humana dónde el ser humano y la máquina se conectan en un circuito de interactividad. Esta visión futurista en la que el ser humano pueda sucumbir a la máquina recuerda a la Metropolis de Fritz Lang.

Pero, la medicina y los médicos quedan lejos de esa visión negativa y materialista. El ojo clínico no es moderno, no es postmoderno, ni post-postmoderno, ni hipermoderno, ni automoderno. El ojo clínico es humano y tendríamos que remontarnos a 2500-3000 años atrás. Situarnos en la orilla norte del Mare Nostrum, desde la Magna Grecia y Sicilia a la isla de Cos, en la costa jónica de Asia Menor. Cuando la medicina se transformó de empírica y mágica en saber técnico, y Alcmeón de Crotona definió el concepto fisiológico de salud y de enfermedad (posiblemente valiéndose de disecciones anatómicas de animales). Así, con esos precedentes, cuajó la medicina hipocrática, personalizada en Hipócrates de Cos. Desde Alcmeón, la enfermedad no es un castigo divino sino la alteración del orden y del equilibrio de la naturaleza. Y el médico debe distinguir no solo la localización del daño sino la causa externa y la causa próxima. La *tékhnē* (la técnica) del médico, además de destreza práctica, debe dominar la fisiología aplicada y el sistema conceptual de la enfermedad, acompañada de una educada y desarrollada capacidad de observación. Era esencial entonces y es esencial ahora tener un espíritu contemplativo y curioso que despierte los sentidos y la inteligencia. Observar con

atención intentando dar una explicación racional a lo percibido. Vigilar, buscar y examinar hasta detectar y reconocer datos que concuerden con lo escudriñado en los circuitos cerebrales. Rastrear, inquirir y hurgar mentalmente entre los conocimientos bordados en conexiones neuronales hasta vislumbrar la respuesta a la dolencia del paciente. Ese es el ojo clínico, que es intuición, pero intuición trabajada, transpirada en sesiones de estudio, de memorización, de dedicación que solo se entienden por la pasión vocacional a una profesión abnegada.

El ojo clínico es “saber leer”, es un proceso de lectura superior en el que se extrae significado del texto, se le atribuye significado al texto y se interacciona con el texto. Nacemos sin saber leer. Podemos aprender, pero unos lo hacen mejor que otros. El doctor Bartolomé García Pérez lo aprendió muy bien, domina la técnica y cada día la mejora. Parafraseando a Fritz Lang en *Metrópolis* (1927): *el mediador entre el cerebro y la mano ha de ser el corazón*, que en términos neurocientíficos el corazón es el cerebro emocional: el cerebro humano e inteligente de la empatía y de la intuición. Es el ojo clínico que como nadie domina el Doctor Bartolomé García Pérez.

Presentarle a Ustedes las virtudes del Doctor Bartolomé García Pérez ha sido una satisfacción que me complace compartir con su familia, con sus colegas, con sus amigos y con todos los presentes. Sinceras felicitaciones de forma especial a su familia. A su mujer Doña Ana, atenta, organizada y organizadora, detallista y práctica, que brinda el sosiego al Doctor García Pérez en el día a día de su frenética realidad asistencial cotidiana; a sus dos hijos (Ana Azahara y Martín César) que son su orgullo y satisfacción; a su nieta Chloe, que le ha dado una nueva y grata perspectiva de vida, y a sus queridos hermanos.

El Doctor García Pérez, además de un médico inmejorable es un hombre sereno, cordial y amable. Parafraseando a Pau Luque Sánchez “Un hombre bueno es un hombre honesto, generoso, alérgico al cinismo y dis-

puesto a comprometerse con causas nobles, aun sabiendo de antemano que probablemente están perdidas”. Por que como en Antonio Machado, en sus venas debe correr sangre jacobina y, en realidad, es en el buen sentido de la palabra bueno.

Por todo ello, en base a sus méritos médicos y científicos, a su trabajo infatigable, a su vocación, a su benevolencia, y a su dedicación a la medicina interna y a sus pacientes, convencido de que su prestigio redundará en fortuna para la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia, es un sentido privilegio presentar al Doctor Bartolomé García Pérez como Académico Correspondiente en esta bicentenaria institución.

He dicho.



# Ojo clínico: Sabiduría práctica (PHRONESIS)

✿ **Bartolomé García Pérez** ✿

Doctor en Medicina.

Jefe de Servicio de Medicina Interna

Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la región de Murcia, Ilustrísimos Sres. Académicos, Queridos compañeros, amigos y amigas, Señoras y Señores.*

En primer lugar, quisiera expresar mi gratitud a los Ilustrísimos Académicos que me presentaron a esta bicentenaria Real Academia: Dr. Francisco Toledo Romero, Dra María Trinidad Herrero Ezquerro y Dra. María Luisa Laorden Carrasco que me honran con su confianza y amistad, y de manera específica a mi amigo y "hermano" Paco (Dr. Toledo),

impulsor fundamental de este discurso. Mi agradecimiento sincero a los Ilustrísimos Académicos que por unanimidad votaron esta candidatura, muchos amigos, algunos pacientes y todos dignos de admiración y respeto. Gracias, espero no defraudarles.

En estos momentos agradables no puedo dejar de pensar en tantas personas que han influido en mi vida personal y a las que les debo todo. Dr. Indalecio Díaz Pérez, primo y amigo, me dio la alternativa como médico en Vera (Almería), gracias, sabes de mi deuda y cariño. A mis maestros clínicos, Ginés Ortega González, mi maestro a su pesar, quien me enseñó a ver sin h; a los Dres. Manuel Molina



D. Bartolomé García Pérez en su lectura del discurso de ingreso como Académico Correspondiente, acompañado en la mesa por (de izquierda a derecha): D. José Carlos Vicente López, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D. Francisco Toledo Romero y D. Ginés Madrid García.

Boix, Joaquina Bermudo, José Juan Montoya con los que compartí la mítica 5ª izquierda junto a residentes y amigos, hoy grandes médicos, Juan Carlos Pardo Talavera y Andrés Carrillo. A mis hermanos de urgencias del HUVA Dres. Diego Teruel, José Gálvez, Carlos Marras, José Ramón Cuenca Sánchez, Luis Muñoz, Cayetano Martínez Ros, Tomás Ruipérez, Carlos Pérez Crespo, Rosa García Rodríguez, Francisco Angosto...

Al Profesor Joaquín Gómez Gómez, con quien compartí unos años maravillosos en la sección de infecciosas, y en la Universidad de Murcia.

A todos los médicos y personal auxiliar de la Unidad de Corta Estancia, Dres. Loli Rivera, Raquel Pérez Luján, María del Mar García Méndez, Vladimir Rosa Salazar, María Encarna Hernández Contreras y Sonia Otálora, que durante 20 años he disfrutado de su compañía y amistad.

A mi amigo, Dr. Jerónimo Lajara, que me dio la oportunidad de regresar a la Universidad, en este caso la Universidad Católica San Antonio (UCAM) durante cuatro años inolvidables, llenos de recuerdos gratos y trabajo.

Quisiera hacer una mención especial al Dr. Nicolás Ortega, por estar siempre a mi lado, gran amigo, excelente médico, humano, buen escritor. Cofundador del laureado equipo de fútbol, Balompédica Murciana de Medicina. Gran aventura.

Como no, a la maravillosa Dra María Teresa Castell, Directora del Área Científica y Técnica de Investigación (ACTI), alma y cuerpo de todos mis trabajos de investigación en aves, junto a un buen profesional y mejor persona, catedrático de la Universidad de Veterinaria, Don Ignacio Ayala. Juntos vivimos la aventura aviar con ilusión, que tantos frutos nos dio al final.

No quisiera olvidar a tantos y tantos amigos que he tenido la suerte de tener y mantener, sería interminable. Todos estáis en mi aprendizaje y corazón.

A todos los que me han ayudado a mejorar la redacción y presentación de este discurso:

Nicolás Ortega, Mariano Sanz Navarro, Francisco García Carmona, Ginés Ortega González, Manuel Molina Boix, José Juan Montoya, Vladimir Salazar, Catalina García Pérez y María Trinidad Herrero Ezquerro. Gracias.

A mis padres: Martín García Ramos, el “maestro de todos”, ciencia y humanidad, y Catalina Pérez Gómez, el mejor “ojo clínico”. Ambos con su ejemplo inculcaron en sus ocho hijos valores de los que nos sentimos orgullosos y tratamos de cumplir siempre en nuestro día a día. Gracias a mis hermanos, de los que estoy orgulloso y quiero. En particular, recordar a mi hermano Francisco, fallecido este año. Sé que estáis en otro lugar viéndome. Un abrazo a los tres.

A mis hijos Martín César, Ana Azahara y a mi nieta Chloe, culminación de mis anhelos.

A Ana, mi gran mujer, mi amiga, mi compañera, como siempre la última y la primera.

## I. Introducción

*Los logros más complicados del pensamiento son posibles sin ayuda de la conciencia.*

(En: *La interpretación de los sueños*, de Sigmund Freud)

La distinción entre el conocimiento clínico y el científico radica en el hecho de que los científicos pretenden descubrir patrones y leyes generales, mientras que los clínicos se centran en casos individuales y relaciones específicas entre patrones generales.

Estas dimensiones individuales, contextuales y temporales del razonamiento clínico conducen inevitablemente a un cierto grado de **incertidumbre diagnóstica**. Los signos y síntomas se sopesan en el contexto de la situación individual y se evalúan en el tiempo. Las personas varían y las enfermedades se manifiestan de diferentes maneras y en diversas etapas de desarrollo. La evidencia científica subyacente a las guías pueden ser insuficiente y el conocimiento biomédico cambia con el tiempo, e incluso con el lugar o el contexto. El diagnóstico es muy útil, ya que ofrece cierto grado de certeza y puede indicar opciones terapéuticas, pero a menudo sigue siendo una interpretación provisional e individual de signos y síntomas particulares.

El **razonamiento clínico** es la medula espinal de la práctica clínica, en el confluyen tres saberes: **conocer, hacer y saber ser**. Es la capacidad de observación, reflexión, inferencia, y juicio integral de los problemas clínicos del paciente. Algunos autores consideran que el razonamiento clínico es una combinación entre el razonamiento hipotético-deductivo analítico y el reconocimiento de patrones o intuitivo no analítico.

En 1952, la revista *British Medical Journal* publicó el primer ensayo clínico aleatorio, punto de partida para el desarrollo de múltiples técnicas de estudio y análisis científicos basados en la estadística y la epidemiología<sup>(1)</sup>. A finales de la década de los 70, varios epidemiólogos, entre ellos Sackett, integraron los datos de la investigación clínica a la toma de decisiones en la práctica clínica<sup>(2)</sup>. En 1990

Guyatt, profesor de la Universidad de Mc Master en Canadá, acuña el término de “Medicina basada en la Evidencia” (MBE), dando un nuevo enfoque a la docencia y práctica de la medicina<sup>(3)</sup>. Este **nuevo paradigma en la práctica clínica**, resta importancia a la intuición, la experiencia clínica no sistemática y la justificación fisiopatológica como fundamentos suficientes para la toma de decisiones clínicas, y acentúa la evidencia de la investigación clínica. Se produce la sustitución del juicio clínico y del abordaje cualitativo del interrogatorio (*medicina high-touch*) por criterios basados en la imagen o en los datos de laboratorio (*medicina high-tech*). Esta actitud del médico actual le está conduciendo a la pérdida de un gran atributo fisiológico e intelectual “el ojo clínico”<sup>(4)</sup>.

Podría parecer anacrónico el interés de la intuición, sinónimo más cercano a “ojo clínico” en medicina, que se manifiesta sin reglas o por encima de ellas, y que requiere creatividad, en esta época Bayesiana de la MBE.

Si es así ¿Cómo es que todavía no ha aparecido un sistema de inteligencia artificial, que pueda sustituir al médico?

Las investigaciones I+D acerca de “sistemas expertos” aplicados al diagnóstico médico que, a través de reglas y operadores booleanos-algoritmos-, pretendían ser de ayuda en la consulta en la toma de decisiones arborificadas de forma binaria, ya no se usan en medicina clínica. Los investigadores observaron que este tipo de programas no procesan datos semánticos, es decir, no procesan relaciones de significado, de sentido y son lineales y cerrados, aunque en los últimos años, se está avanzado y obteniendo mejores resultados, al producirse un cambio en el paradigma de la Inteligencia Artificial (IA), y desarrollar sistemas que aprenden directamente de los datos observables, pudiendo obtener las reglas, patrones y conocimiento embebido en esos datos<sup>(5)</sup>. Estos sistemas denominados Aprendizaje automático (*Machine Learning*) o Aprendizaje profundo (*Deep Learning*), son capaces de obtener en el análisis de texto el

valor semántico de las palabras. Relacionando estas técnicas con terminología clínica podemos obtener e identificar el concepto clínico y saber lo que se está tratando a nivel médico.

A día de hoy no existe un sistema generalista que pueda identificar y resolver un problema clínico como haría un médico, aunque si hay soluciones específicas para temas concretos, donde la maquina supera o se aproxima a las soluciones propuestas por los humanos<sup>(6)</sup>. En la vida real, a más incertidumbre menos protocolización de los pasos a seguir.

El alma y el cuerpo, al igual que la razón y las emociones, han sido protagonistas de discusiones filosóficas como actores antagónicos que han concluido con la separación del cuerpo y la mente, y con la instauración del régimen de la razón sobre las emociones. Desde Descartes sabemos que la razón debe desembarazarse de las interferencias de las emociones, y que las decisiones han de tomarse con la cabeza fría”: *Pienso, luego existo*.

En la literatura actual, hay un creciente reconocimiento del valor de la INTUICIÓN CLÍNICA<sup>(7-12)</sup>. Aunque la MBE si tiene sentido cuando se trata de intervenciones terapéuticas, el papel de la MBE en la reducción del error diagnóstico parece problemático<sup>(13)</sup>. Un informe reciente de la Academia Nacional de Medicina de EEUU acentúa la alta prevalencia del error diagnóstico como una amenaza significativa a la seguridad del paciente<sup>(14)</sup>. A pesar de dos décadas de investigación no se percibe un progreso claro en la mitigación efectiva de estos errores. Aunque varios autores han implicado al razonamiento tipo 1 no analítico, intuitivo, heurístico como la fuente principal de error diagnóstico<sup>(15)</sup>, las investigaciones que respaldan esta posición son escasas. Una revisión retrospectiva de los errores de diagnóstico demuestra que están más asociados con el déficit de conocimiento que con los sesgos cognitivos<sup>(16)</sup>. Los sesgos cognitivos tienden a desaparecer a medida que las personas desarrollan experiencia<sup>(17,18)</sup>. Es por ello que muchos autores se cuestionan si no es hora de cambiar la dirección de estas estra-

tegias hacia otras como “los sistemas eficientes de soporte de generación de hipótesis” que están diseñados para mejorar el proceso intuitivo de generación de hipótesis<sup>(13)</sup>.

A finales del siglo XX las investigaciones en Neurociencia han demostrado que los sentimientos son un proceso tan cognitivo como cualquier tipo de percepción sensorial, dando lugar a nuevas reflexiones. En esta línea podemos destacar la obra de Antonio Damasio, neurocientífico y profesor de Psicología y Neurología, director del *Brain and Creativity Institute* de la Universidad del Sur de California y premio Príncipe de Asturias en 2005, quien afirma en su libro “*El error de Descartes*”: *El error más grave de las neurociencias es haber pensado que la razón es superior a la intuición*. El autor propone que el sistema de razonamiento se desarrolló como una extensión del sistema emocional, que permite tomar decisiones no conscientes, imprescindibles para nuestra supervivencia, y que las emociones juegan un papel transcendental en las intuiciones<sup>(19)</sup>. La hipótesis, respaldada por las investigaciones posteriores en pacientes con lesiones en el lóbulo frontal, propone que las emociones son reacciones físicas que se experimentan como sentimientos que surgen antes del razonamiento consciente, y lo influyen. El libro comienza analizando el caso de Phineas Gage (1848), un trabajador de la construcción al que, tras una explosión una barra de hierro le penetró por la mejilla izquierda, perforando la base del cráneo y atravesándole la parte orbitofrontal y frontal medial del cerebro. Gage no llegó a perder el conocimiento. Se recuperó pasados dos meses, y aunque los procesos cognitivos representantes del intelecto, la planificación, la abstracción, el lenguaje y la memoria de trabajo entre otros, no estuvieran comprometidos, se convirtió en un ser inestable incapaz de tomar decisiones adecuadas. No era una mente disminuida sino un ser miope con respecto al futuro.

*Existo, luego pienso*. Según la propuesta de Damasio, *para nosotros en el principio fue el*



*ser y, sólo más tarde, el pensar. Damasio ve las emociones como la base neurofisiológica de la conciencia.*

Los experimentos en los últimos 50 años demuestran que el ser humano no es un actor racional; somos seres emotivos que razonan. No podemos superar las emociones por medio del pensamiento racional porque el estado de nuestro presupuesto corporal es la base de todo pensamiento y todas las percepciones que tenemos, y en consecuencia, la interocepción y el afecto están presentes cada instante. Incluso cuando nosotros mismos nos experimentamos como racionales nuestro presupuesto corporal y sus enlaces con el afecto están ahí, acechando bajo la superficie<sup>(20)</sup>.

La Dra Lisa Feldman Barrett afirma: *El cerebro humano está estructurado anatómicamente para que ninguna decisión o acción pueda estar libre de la interocepción y de afecto, sea cual sea la ficción que nos contemos sobre los racionales que somos.* La sensación corporal que sentimos ahora se proyectara hacia delante para influir en lo que sentimos y hacemos en el futuro<sup>(20)</sup>.

Richard Nisbert, miembro de la Academia Americana de Arte y Ciencias y uno de los mayores expertos en intuición, acentúa: *Jamás debemos desaprovechar la labor gratuita de la mente inconsciente*<sup>(21)</sup>.

## II. ¿Qué significa tener ojo clínico?

Sorprendentemente, en el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española (RAE) no existe una definición de “ojo clínico”. Tampoco hay sinónimos, ni traducción a otros idiomas.

La búsqueda bibliográfica usando el término “ojo clínico” ha sido infructuosa y, en el mejor de los casos, sea encontrado algún artículo de opinión en la red, sin referencias bibliográficas.

Este término, antaño popular, ha caído en desuso y en la actualidad se utiliza con mayor frecuencia en ambientes no médicos, para resaltar la habilidad de predecir o anticipar acontecimientos o de calibrar a simple vista aspectos ocultos de la naturaleza humana.

El sinónimo más cercano al “ojo clínico” sería la intuición, definida según el diccionario de la RAE, como la habilidad para conocer, comprender o percibir algo de manera clara e inmediata, sin la intervención de la razón.

La palabra Intuición puede adquirir formas distintas según en qué contexto se utilice, pero tiene el mismo significado. Existen 60 sinónimos para intuición agrupados en 10 grupos según contexto. Así, intuición sería la inspiración o creatividad del artista, la corazonada o presentimiento entre personas allegadas sentimentalmente, la sagacidad del detective, el “ojo clínico” del médico...

Limitaré el concepto de “ojo clínico” al de diagnóstico clínico en las especialidades de médico de familia e internistas, considerando extremos en esta apreciación a Oncólogos y Psiquiatras.

Francisco Traver Torras<sup>(22)</sup> sintetiza el concepto de “ojo clínico” como una manifestación de todo aquello que sabemos a través de años de experiencia pero no somos conscientes de que lo sabemos. Conocimiento que genera la capacidad de diagnosticar o tomar decisiones sin tener (aparentemente) suficientes indicios. Haber visto muchos pacientes y haber aprendido antes que los demás a ver las posibles soluciones del caso, entender antes que puede suceder en una determinada situación.

En medicina el “ojo clínico” es algo que se manifiesta sin reglas y, por tanto, difícil de medir, y necesita creatividad. Naturalmente no es solo intuición, ni sucede al azar ni es un don que tengan personas visionarias y otras no posean, sino que para que pueda darse es necesario: en primer lugar, ser “médico”, tener una formación determinada en tratar enfermos de todas clase; haber observado cómo evolucionan; y haber extraído de todo ello consecuencias categoriales. En segundo lugar, es necesario admitir que algunas personas son capaces de intuir enfermedades (esta rareza implica también a otros animales como los perros, según describe Axel Munthe en su

novela cumbre *La historia de San Michele*)<sup>(23)</sup>. En tercer lugar, es necesaria una experiencia universal, haber tratado numerosos enfermos en distintos entornos y haber reflexionado sobre cada caso, haberse planteado distintas hipótesis y haber sido capaz de descartar las irrazonables o mal fundadas, para lo que hay que seguir longitudinalmente, durante el tiempo adecuado a un enfermo, cosa que hoy constituye una rareza. Por último, la creatividad es una condición imprescindible al ojo clínico médico, que precisa de una forma de ser anclada en la disidencia y el inconformismo.

El ojo clínico sería “**captar algo de golpe y en su totalidad**” prescindiendo de los detalles, y que puede preceder o ser simultáneo con el proceso algorítmico del diagnóstico diferencial.

Un ejemplo que resume la esencia de “ojo clínico” podría ser la historia de un colega invitado a un congreso junto a compañeros de reconocido prestigio. Durante la comida, un comensal de cuello corto se atragantó con un trozo de carne. El médico de nuestra historia fue el primero en observar el color y la sensación de ahogo, e inmediatamente procedió a realizarle la maniobra de Heimlich, consistente, como sabemos, en sujetar fuertemente al paciente por el tórax para aumentar la presión intratorácica y conseguir expulsar el cuerpo extraño. Preguntaba al resto de los comensales mientras continuaba la maniobra ¿ha cambiado de color? ¿ha expulsado la carne? La respuesta era no. El médico giró al paciente con la cabeza hacia abajo y con la mano daba golpes en la espalda (Maniobra de Heimlich modificada que se hace a los niños en circunstancias parecidas), mientras seguía preguntando: ¿ha cambiado de color? ¿ha expulsado la carne?. Ante la negativa, sujetó con el brazo derecho al paciente con la cabeza hacia abajo, mientras que con la mano izquierda retorció sus genitales. ¡Eureka! el cuerpo extraño fue expulsado inmediatamente y el paciente recuperó color y conciencia, continuó comiendo sin recordar nada. Nunca agra-

decio el gesto al médico que le salvó la vida porque jamás fue consciente de ello. En este ejemplo, están las esencias fundamentales, para mí, del ojo clínico médico: ver la señal, conocer, actuar, saber hacer y crear.

La intuición en el contexto de “ojo clínico” es una parte de la **razón no razonable (el inconsciente racional)**<sup>(21)</sup>, un producto de la conciencia que se alimenta de elementos de la mente inconsciente para escribir sus propios guiones y que extrae de ellos la esencia de algo: eso que llamamos creatividad u originalidad, que puede entenderse como fruto de una extraña capacidad de combinatoria pero también como un producto predado o preinstilado que nos viene de origen y que elige que elementos encajan y cuáles no.

En el contexto de la práctica clínica, el término ojo clínico según Francisco Gudiol Munte<sup>(24)</sup> podría ser **equivalente a Pericia** clínica, que los anglosajones llaman expertise. Esta permite al médico establecer un buen juicio clínico, entendido como un proceso de toma de decisiones en ausencia de leyes o reglas explícitas.

La expresión máxima de la pericia (ojo clínico) se sitúa en el último escalón de habilidades de Dreyfus novato, principiante, competente, profesional y **experto** (Figura 1), caracterizado por la **captación intuitiva y profunda de las situaciones**, por la **no utilización de reglas, normas ni guías**, por el inicio de procesos analíticos solo ante situaciones nuevas y por una visión rápida de aquello que es posible<sup>(25)</sup>.



Figura 1. Escalón de habilidades de Dreyfus

### III. Un vistazo a la historia: La escuela de Viena

La importancia del ojo clínico ya es mencionada en la praxis médica faraónica como un rasgo de modernidad. Los papiros médicos de Egipto muestran la convivencia de los métodos irracionales, si estaban vinculados con la magia y el mundo sobrenatural, con los métodos racionales, si lo eran en consonancia con la observación científica. No obstante, ambos sistemas lejos de ser divergentes convivían formando un sólido y único cuerpo doctrinal, siendo imprescindibles para la práctica simultánea de la cura física y la mágica<sup>(26)</sup>.

Es en la Grecia clásica dónde la **heurística** (del griego *εὕρισκειν*, que significa «hallar, inventar»; etimología que comparte con eureka) se describe por primera vez. Se considera que la capacidad heurística es un rasgo característico de los seres humanos, desde cuyo punto de vista puede describirse como *el arte y la ciencia del descubrimiento y de la invención*, o de resolver problemas mediante la creatividad y el pensamiento lateral o pensamiento divergente<sup>(27)</sup>.

Si interpretamos “ojo” como el representante principal de los sentidos a la hora de percibir, y clínico (del griego *klini*, cama) como el diagnóstico realizado a pie de la cama del enfermo a través del relato de su sintomatología y de los signos obtenidos en la exploración, encontraremos su mayor expresión en la Escuela de Medicina Interna de Viena, plasmada en el libro de Erwin Risak, publicado en 1942 (5ª edición), dedicado a sus maestros de Medicina Interna Franz Chvostek y Hans Eppinger, titulado “*ojo clínico*”<sup>(28)</sup>.

He creído conveniente homenajear a Erwin Risak resumiendo el espíritu de su obra en las siguientes líneas:

Su maestro, Hans Eppinger, le asigna el trabajo sobre observación puramente clínica. *¿Cómo reunir en una obra, por voluminosa que esta fuese, tantos siglos de experiencia!?*, reflexiona Risak. Admiraba a Franz Chvostek, su iniciador en la Medicina Interna, por con-

siderarle inigualable en el arte de enseñar y de reflexionar a la cabecera del paciente **valiéndose tan solo de sus sentidos**.

*Este libro ha sido fruto de mi observación a base de trabajo constante y asiduo a la cabecera del enfermo. No ha sido mi propósito relegar a segundo término las insustituibles adquisiciones de las ciencias auxiliares de la Medicina Interna. Ningún clínico moderno puede prescindir de comprobar y corroborar su diagnóstico establecido solo con la inspección, con ayuda de los demás medios auxiliares. Pero, precisamente, de la confrontación y refuerzo de la primera impresión de conjunto con los resultados de las investigaciones de laboratorio emerge, robustecido y afinado, el diagnóstico clínico exacto. De este modo los medios auxiliares modernos en vez de embotarlos excitan la agudeza de los sentidos del médico explorador para que, cuando menos en nuestra ciencia, la máquina no venza al hombre. Contribuirá a acentuar esta actitud el incremento de las relaciones personales entre el médico y el enfermo, demostrando ya en estos últimos tiempos por la preferencia que se le viene concediendo al médico de cabecera y amigo de la familia, rehabilitándose así esta Figura casi desaparecida...*

*En las páginas que siguen solo expondré hechos y observaciones recogidos a la cabecera del enfermo... No ha de faltarme el reproche, indudablemente fundado, de haber expuesto hechos de escasa accesibilidad científica, pero a ellos me limitaré a contestar en mi descargo que ya en tiempos pretéritos hubo médicos que, desprovistos de todos los elementos auxiliares de exploración de que actualmente gozamos, nos asombran todavía por su maravilloso arte diagnóstico.*

*En su primer capítulo el médico y su ojo, dice: En la comprensión rápida de un cuadro clínico, no hay sentido alguno que pueda igualarse al ojo. Su intervención decisiva en el diagnóstico, le atribuye por derecho propio, dentro del margen de esta consideración, el primer lugar. Ya nuestros antepasados, como expresión del mejor elogio de la habilidad y el*

arte médico, ponían de relieve la cualidad de una visión aguda... Así se ha llegado a que, en muchos casos, el diagnóstico visual se valore como la expresión más fiel del arte médico.

Vano intento es expresar con grafismos y enseñar con palabras todo cuanto el ojo perspicaz de un médico puede y debe de ver en el enfermo... Si de un modo gradual recopiláramos en nuestra mente las impresiones captadas por el sentido de la vista, que al fin y al cabo han conducido a la apreciación del cuadro patológico existente, nos maravillaríamos comprobar la extensa cantidad de datos que de la contemplación del enfermo este órgano puede aportar...

Hay que convenir en que el ojo del cirujano se encuentra ante una labor más fácil que la del internista, puesto que en el enfermo quirúrgico las alteraciones de su exterior y sus actitudes se ofrecen más patentes y expresivas.

Enfermos en los que el ojo experimentado ve que en su rostro lleva impresa su sentencia de muerte próxima. Incluso el médico veterano no logra reprimir sin esfuerzo la impresión que experimenta, cuando uno de estos enfermos señalados por la muerte acude a su consulta, ignorante de su grave enfermedad. Su actitud, su marcha jadeante, su aire cansino, los hombros caídos...

El ojo del médico ha de saber también descubrir estados que no se suelen ofrecerse de este modo tan manifiesto. De especial valor, me han parecido siempre aquellos enfermos que, como resultado de su férrea voluntad de vivir, procuran por todos los medios a su alcance: engañarse a sí mismos, a los que le rodean y también al médico.

**La capacidad diagnóstica el médico no la aprende en los libros, sino mediante la observación aguda y comprensiva y el contacto constante con sus enfermos.**

Nos interesa demostrar cómo de indicios simples, se pueden obtener datos valiosos para el diagnóstico. La forma y aspecto de sus vestidos, enfermedades graves que anulan el sentido del pudor en las mujeres, el enfermo de meningitis tuberculosa que da una impresión externa del todo satisfactoria si se le examina

de un modo superficial... teniendo en cuenta esta circunstancia, procuro explicar a menudo a los médicos noveles, por qué en ciertos casos al médico de familia experimentado le es dado formular con mayor precisión el diagnóstico a primera vista... La reconstrucción de la historia clínica y el diálogo confidencial mutuo se desenvuelve en el ambiente familiar y hasta en la consulta, en un cuadro más íntimo que en la sala de hospital.

El médico ha de ejercitar su capacidad receptiva visual en miles y miles de casos a la cabecera, en un trabajo minucioso y fatigador, fatiga de la que no se puede librar ni el genio intuitivo, ni la vocación más entusiasta por su profesión. Sin esta certera y bien adiestrada percepción visual, un médico fracasará en muchos casos, incluso en las clínicas mejor instaladas, ya que, en nuestro arte, la máquina y los progresos de la técnica no pueden reemplazar todavía a los sentidos del hombre.

Sería una ligereza criminal confiar en el diagnóstico de un caso formulado exclusivamente a base del ojo clínico y prescindir de los métodos de laboratorio correspondientes. Pero es observación frecuente de todo médico experimentado que, precisamente, la **primera impresión** es la que señala el verdadero camino a seguir y que las observaciones clínicas ulteriores, dada la pluralidad de los métodos de investigación suele crear más bien confusión que aclaración del caso. El ejercicio de la inspección visual médica obtendrá, sin embargo, sus mayores triunfos, cuando se trate de casos que exijan la acción inmediata y rápida del médico.

En todas las épocas ha habido momentos en los que el médico se ha visto obligado a establecer un diagnóstico acertado sin disponer de los medios que, por regla general, conceptúa indispensables. Por ello, el médico ha de esforzarse, durante su periodo de instrucción, en ejercitar la vista en sus diversos estados patológicos y en agudizarla contrastándola con los demás métodos exploratorios.

**El oído:** este sentido es el que se pone en juego con más frecuencia en los reconocimientos médicos... en el instante mismo en el que

el médico penetra en la habitación del enfermo, ha de poner todos sus sentidos, y por tanto también el oído, en máxima tensión, con el objeto de escoger toda impresión útil para el diagnóstico. **Esta concentración absoluta de los sentidos hace que, con frecuencia muchos médicos logren formular un diagnóstico sin que se den cuenta exacta de las vías seguidas para conseguirlo.**

*Demostrativo de la gran importancia del olfato al que la escuela Vienesa le concedía un gran valor, es que, hasta el público profano, para ensalzar a un médico no encuentra mejor elogio que alabar su "buen olfato"... es indispensable un continuo ejercicio ... resulta imposible hacer una descripción fidedigna de las sensaciones olfatorias. Por una parte, faltan las palabras adecuadas y por otra se dan circunstancias de que, precisamente en lo que afecta al olfato, existe una extensísima gama de sensaciones... Una importancia especial debemos de conceder a la sensación olfatoria en patología hepática. El olor de los enfermos de hígado parece componerse del producto de secreción alterado de las glándulas sudoríparas, de olor de boca y del de las ventosidades intestinales... Una vez concebida esta sensación olfatoria queda perenne en nuestra memoria... el coma diabético con su olor a acetona que recuerda al de la fruta fresca; el coma urémico recordando un plato de riñones a la vinagreta...*

*Y qué decir del sentido del tacto: no en vano procuraron los pintores clásicos realzar el tema del médico y paciente representado en el lienzo al médico en actitud de tener asida la mano del enfermo... La gran importancia de este órgano sensitivo se pone especialmente de manifestó al palpar la mano; la mano cálida, fuerte... la palpación de la piel...*

*El gusto es el sentido que en sí directamente tiene menos importancia para el diagnóstico general. Por fortuna han pasado ya a la historia los tiempos en el que el médico, para confirmar y convencerse de que realmente estaba ante un caso de diabetes, probaba la orina de su paciente.*

*El que algunos médicos no dominen del*

*todo uno u otro órgano de los sentidos no habla en contra de la exactitud de este concepto, ya que puede compensarlo cumplidamente agudizando los restantes. En este caso, los órganos con integridad funcional suplen al defectuoso, lo que da lugar con frecuencia resultados sorprendentes.*

En este breve resumen del espíritu del libro de Erwin Risak, el ojo es utilizado como el órgano principal de los sentidos, representando la importancia de estos en la recogida de sensaciones para construir conceptos que ayuden a categorizar esta información y contribuir de una forma esencial en el diagnóstico de las enfermedades.

Además de los cinco sentidos, tenemos un sexto que podríamos llamar intuición, en medicina ojo clínico, en el contexto de la práctica clínica pericia y en su máxima expresión experiencia.

#### **IV. Papel de la intuición vs ojo clínico en la resolución de problemas**

El papel de la intuición en la resolución de problemas médicos ha sido abordado explícitamente en la literatura médicas<sup>(29-32)</sup>. En 1988, Hamm expone en Cambridge la **teoría del continuo cognitivo**, donde la intuición y el análisis se definen como dos modos de cognición que pueden colocarse en los extremos de un continuo, donde la intuición se refiere a un procesamiento rápido, inconsciente y de bajo control, y el análisis se refiere al procesamiento lento, consciente y controlado<sup>(32)</sup>. Una gran parte del pensamiento se encuentra en algún punto intermedio, y el modo de pensamiento apropiado depende de las características de la tarea específica. Previamente en 1986 en Oxford, Dreyfus había desarrollado la **teoría de la experiencia**, donde enfatiza que la experiencia se desarrolla con la práctica y el pensamiento en varias etapas, desde analíticas hasta las completamente intuitiva<sup>(29)</sup>. El juicio intuitivo se percibe en ellas como el sello distintivo de la experiencia. A mayor experiencia más intuición. Ambos enfoques



encajan con la visión de que la tarea, en interacción con las estructuras de conocimiento del médico, determinan si el razonamiento será automático y rápido, o reflexivo y lento, intuitivo (no analítico) o analítico.

Los procesos intuitivos son tan rápidos que uno simplemente sabe o actúa sin darse cuenta de dónde proviene el pensamiento o la acción. El conocimiento en el que se basa no es directamente accesible y, en cualquier caso, no se utiliza explícitamente. De ahí que algunos autores lo mencionen como conocimiento tácito<sup>(30, 33, 34)</sup>. En 1967, Polanyi y, más tarde, Sternberg en 1999, introdujeron este término para enfatizar que el conocimiento personal se basa en una gran cantidad de experiencias que no son verbalizables: *lo que sabemos, pero no podemos decir*<sup>(34)</sup>. Este conocimiento tácito está ligado a las prácticas de las que se adquiere, y con frecuencia, es el resultado del aprendizaje informal e implícito<sup>(30, 37)</sup>. Este conocimiento experiencial es parte de la red de conocimientos de los médicos expertos<sup>(37, 38)</sup>.

El papel de la intuición en el razonamiento diagnóstico ha sido ampliamente investigado en enfermería y los resultados muestran que la intuición es una parte integrada de la toma de decisiones de los diplomados en enfermería<sup>(38-43)</sup>.

¿Qué médico no ha experimentado, en algún momento de su carrera, la sensación ante un paciente, de que algo no funciona como debía, sin saber exactamente el qué, y que conduce a tomar una serie de decisiones que no siempre coinciden con los protocolos establecidos?. ¿Qué sabemos de estas sensaciones, intuiciones, corazonadas, en los procesos diagnósticos médicos?. Poco se puede encontrar sobre este fenómeno en la literatura médica, que se centra principalmente en la resolución de problemas, y la toma de decisiones en los procesos diagnósticos<sup>(44-46)</sup>.

Ante la escasez de respuestas, lo mejor es formular buenas preguntas: ¿Qué significado e importancia atribuyen los médicos generalistas a estos sentimientos?. ¿Tienen opinión

sobre ellos?. ¿Qué determinantes desempeñan un papel importante en su desarrollo?. ¿Podemos lograr un consenso sobre su descripción que nos permita poner en práctica este concepto?. ¿Es un fenómeno típico de un tipo de médicos, procedencia o género?. ¿Existen en diferentes países?. Cómo le llaman?. ¿Se utiliza este concepto en otras disciplinas, como la justicia?. ¿Qué sabemos de la naturaleza del razonamiento por médicos experimentados?. Cómo se originan y qué función tienen dentro de la red de conocimiento estos sentimientos?. ¿Se podría hacer una agenda de investigación con este concepto?. ¿Qué valor tiene en la práctica diaria?. ¿Se puede enseñar?. ¿Qué valor tiene en la educación médica?.

## V. Una luz en el camino. Sentimientos viscerales. Gut Feelings

Erik Stolper y su equipo de investigadores han abordado la tarea de contestar a estas preguntas<sup>(47)</sup>. Sus estudios son los primeros en el campo de la práctica general que han investigado exhaustivamente el papel de estos sentimientos en el razonamiento diagnóstico de los médicos de cabecera.

Los médicos generalistas en los Países Bajos utilizan con frecuencia la expresión holandesa de alarma *niet-pluis* (NP), muy típica para indicar la sensación incómoda de que puede haber algún problema con un paciente, a pesar de que aún no han establecido un diagnóstico claro. Por el contrario, la palabra *pluis*, parece indicar la situación opuesta, en la que un médico de cabecera se siente seguro de cómo tratar la queja del paciente incluso sin tener un diagnóstico claro. Esta distinción *pluis* o *niet-pluis* (P/NP) es un concepto bien conocido entre los médicos de familia holandeses y flamencos y parece servir como sustitutiva para el pronóstico. Koos van der Velden asegura que **la confianza de un paciente en su médico se basa principalmente en si estas predicciones resultan ser correctas, es decir, en el valor predictivo de su médico**<sup>(48)</sup> ¿Ojo clínico?

Sake Talma, internista holandés (1847-1918), decía acerca de un médico de cabecera (un excelente médico en su opinión) que solo tenía dos diagnósticos: *pluis* o *niet-pluis*<sup>(49)</sup>.

En el pasado, algunos investigadores de la Universidad de Maastricht intentaron evaluar el valor diagnóstico o pronóstico del concepto P/NP<sup>(50-55)</sup>, y llegaron a la conclusión de que este criterio clínico del médico de cabecera era bastante confiable.

De Jongh, en sus estudios<sup>(56)</sup> afirmó que la distinción P versus NP era un fenómeno común en la práctica general, que se relaciona con situaciones de incertidumbre diagnóstica. La experiencia y el conocimiento epidemiológico son los principales determinantes para tener una sensación de NP. **(Cuantas más experiencias y conocimiento menos sensaciones de alarma)**<sup>(57-59)</sup>. Estos autores recomendaron más investigaciones, ya que se desconoce el valor predictivo del sentimiento NP.

En los Países Bajos, los tribunales disciplinarios ya habían evaluado el valor NP (alarma) incorporándolo a su jurisprudencia. Una escuela de medicina tenía un programa donde el sentimiento NP se consideraba como un síntoma que puede indicar una enfermedad grave y servía como punto de partida para un modelo de razonamiento diagnóstico<sup>(60,61)</sup>. Las revistas médicas discutían la importancia del concepto P/NP, llegándose a considerar los sentimientos P/NP como el resultado de la PRHONESIS (la descripción aristotélica de la sabiduría práctica)<sup>(62)</sup>.

Basándose en estos antecedentes, Erik Stolper y sus colaboradores, realizaron su proyecto de investigación siendo su principal objetivo obtener una idea de la naturaleza y la importancia del sentimiento P/NP en la práctica general:

1. **¿Estos sentimientos constituyen un fenómeno típico entre los médicos de habla holandesa?; ¿Es reconocido por médicos de familia en otros lugares de Europa?**

Erik Stolper y sus colaboradores realizaron una investigación cualitativa para describir la naturaleza y las propiedades de diagnóstico de estos sentimientos<sup>(47,63)</sup>, con una encuesta corta entre 128 médicos de familia en 28 países incluidos en la Red Europea de Investigación de Médicos Generales (EGPRN). Se les preguntó a los médicos si reconocían su descripción del sentido de alarma; si usaban una frase o palabra típica en su idioma para expresar estas sensaciones. Todos reconocieron la descripción, y 25 médicos reportaron frases o expresiones típicas en su propio idioma (intuición, sexto sentido, presentimiento, sospecha, sentimientos viscerales etc...). La sensación incómoda del médico con frecuencia se experimentaba como una percepción corporal. Confirmaron que **la sensación de alarma es un fenómeno familiar en las prácticas de los médicos generalistas en Europa** y propusieron utilizar la frase en inglés *gut feelings* (*sensimientos viscerales*) en informes de investigación para representar los conceptos gemelos de una sensación de alarma y una sensación de tranquilidad. Actualmente se puede interactuar en estas investigaciones en la red COGITA ([www.gutfellingingeneralpractice.eu](http://www.gutfellingingeneralpractice.eu)).

2. **¿Qué determinantes y papel diagnóstico tienen los sentimientos viscerales o instintivos en la práctica general?**

Aunque las corazonadas parecían tener un lugar importante en el proceso de diagnóstico del médico de cabecera<sup>(64)</sup>, solo encontraron referencias en *unidades de cuidados intensivos neonatales y en entornos de atención de emergencia*<sup>(42,65)</sup>. Por lo tanto, los objetivos de su estudio fueron describir el concepto de los instintos en la práctica general, e identificar sus principales determinantes. Utilizaron un método cualitativo de investigación inclu-



yendo cuatro grupos de discusiones focales<sup>(66,67)</sup>. Plantearon cuestiones relacionadas fundamentalmente con aspectos no analíticos.

Los resultados confirmaron que los sentimientos intestinales son familiares para la mayoría de los médicos de familia en los Países Bajos y juegan un papel importante en su rutina diaria. Distinguieron dos tipos de sensaciones viscerales, una sensación de tranquilidad (P) y una sensación de **alarma** (NP). Los participantes a menudo percibieron la sensación de alarma como una sensación física en el abdomen o el corazón. Refirieron los sentimientos viscerales, fundamentalmente en situaciones de incertidumbre, como una brújula que guiaba sus acciones; además, la mayoría de los médicos de familia confiaban en esa brújula o guía.

Los **principales determinantes** de los sentimientos viscerales fueron: que encaje o no encaje, el conocimiento contextual (muy importante), factores de interferencia (emociones como la simpatía, aversiones y sentimientos de culpa), experiencia y personalidad. Negaron que el género desempeñara papel alguno; por el contrario, las **características racionales y emocionales** de un médico de familia parecen ser lo más importantes. Creían que se puede enseñar, aunque es difícil.

En cuanto a la personalidad, la **capacidad de tolerar la incertidumbre** y tomar algunos riesgos parece influir en la forma en que los médicos manejan los sentimientos viscerales. Los médicos de cabecera con menos confianza en sí mismos podrían no confiar en su sensación de seguridad. Algunos médicos de cabecera llegaron a considerar las sensaciones viscerales como una trampa. Estos profesionales señalaron que no hay evidencia en la literatura sobre el valor de los sentimientos viscerales.

### 3. ¿Cómo obtener un consenso sobre las descripciones de estos dos tipos de sensaciones viscerales: tranquilidad/alarma?

Para obtener una cierta unanimidad, añadieron a los datos obtenidos de los grupos focales un procedimiento de consenso de tipo Delphi modificado, cuyo objetivo sería determinar en qué medida los expertos están de acuerdo<sup>(68,69)</sup>.

Llegaron a un acuerdo: Una sensación de alarma se define como una sensación incómoda percibida por un médico de cabecera cuando le preocupa un posible resultado adverso, aunque falten datos específicos: “**aquí hay algo mal**”. Ésta sensación activa el proceso de diagnóstico y estimula al médico de cabecera a formular y ponderar las hipótesis de trabajo que pueden implicar un resultado grave. Una sensación de alarma significa que, si es posible, el médico de cabecera inicia una gestión específica para prevenir problemas de salud graves. Una sensación de tranquilidad se define como una sensación de seguridad percibida por un médico de cabecera acerca de la gestión y el curso posterior del problema del paciente, aunque puede no estar seguro del diagnóstico: “**todo encaja**”.

### 4. ¿Cómo evalúan los tribunales disciplinarios los sentimientos viscerales de los médicos en caso de litigio? ¿Qué hacen otros tribunales Europeos?

Sorprendentemente, los tribunales demostraron ser capaces de evaluar el papel de los instintos en el proceso diagnóstico, aunque todavía faltaban una descripción válida y la evidencia de su valor. A los acusados nunca se les reprochó llegar al diagnóstico correcto, sino no haber actuado de manera profesional. Concluyeron que la importancia de los sentimientos viscerales en la medicina aparentemente supone que es

un tipo de conocimiento implícito o tácito en los médicos. Sin embargo, el rol de los instintos en las decisiones de los tribunales disciplinarios en Europa no está claro.

##### 5. Si la Intuición es el sello distintivo de la experiencia ¿Que sabemos en la literatura sobre la naturaleza del razonamiento diagnóstico por médicos experimentados?

A los médicos lo primero que se nos enseña es a recopilar sistemáticamente toda la información relevante sobre el paciente, luego emprender un análisis fisiopatológico y finalmente establecer un diagnóstico diferencial<sup>(70-73)</sup>. En la práctica, sin embargo, sabemos que tres cuartas partes de todas las hipótesis que los médicos generales e internistas utilizan en el diagnóstico se generan en el primer tercio de la consulta<sup>(74)</sup>. Elstein et al.<sup>(74)</sup> y Barrows et al.<sup>(45)</sup> observaron que los clínicos expertos al iniciar una consulta de diagnóstico desarrollan de 3 a 5 hipótesis en cuestión de segundos, y demostraron que la generación temprana de hipótesis es fundamental para la precisión del diagnóstico final. Si el médico pensó en el diagnóstico correcto en 5 minutos, la precisión final era del 98%; si no, la precisión disminuía hasta un 25%. Los médicos de atención primaria, realizan el diagnóstico correcto sobre la base de un solo síntoma en el 78% de los casos<sup>(75)</sup>. Un estudio de médicos de emergencia mostró que los médicos generaron el 25% de las hipótesis de diagnóstico antes incluso de conocer al paciente y el 75% de las hipótesis dentro de los primeros 5 minutos del encuentro clínico<sup>(76)</sup>. Así pues, cuanto antes se formule una hipótesis en la consulta, mayor será la probabilidad de que se establezca un diagnóstico correcto<sup>(45)</sup>. Otras herramientas, como la toma de decisiones médicas, pruebas o

nomogramas, apenas se usan en la práctica de rutina<sup>(77)</sup>.

Erik Stolper y sus colaboradores intentaron encontrar explicaciones para esta discrepancia entre lo que se enseña y lo que se hace identificando las teorías más comunes de razonamiento diagnóstico, especialmente para médicos experimentados. Utilizaron como método una búsqueda en *PubMed*, *Huisarts en Wetenschap*, *Huisarts Nu*, libros y tesis doctorales relacionadas con el tema. Encontraron dos enfoques teóricos: investigaciones cualitativas como las teorías Psicológicas Cognitivas de resolución de problemas: la teoría de secuencias de comandos de enfermedad o guiones y la de prototipos de enfermedad; así como investigaciones cuantitativas como se usan en las teorías de toma de decisiones médicas, incluyendo la regla bayesiana y el uso de umbrales, etc...<sup>(76-78)</sup>.

##### 1. Teorías Cualitativas Psicólogos Cognitivos de Resolución de Problemas.

###### 1a. Las Teorías de guiones de enfermedad.

Explica cómo los médicos adquieren experiencia transformando los conocimientos teóricos de la escuela de medicina en **guiones más cortos y prácticos**. Las mentes humanas funcionan como una computadora, y supone que el conocimiento se almacena en múltiples capas que gradualmente se interconectan.

Cada guion (script o comandos) consta de tres capas: 1) La primera capa comprende el conocimiento de los factores asociados, con el desarrollo de una enfermedad, incluidos factores predisponentes, factores de riesgo, edad y sexo. Los médicos con experiencia hacen un uso intensivo de esta información **llamada contextual**<sup>(44)</sup>; 2) La segunda capa consiste en el

conocimiento sobre los **defectos fisiopatológicos** que caracterizan a la enfermedad; y 3) **La tercera capa** comprende el **conocimiento sobre los síntomas y anomalías** correspondientes<sup>(78-82)</sup>. Un ejemplo de guion sería: dolor torácico en un paciente de 55 años, obeso, hipertenso, fumador, con arteriosclerosis generalizada y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica<sup>(46)</sup>. A medida que el médico adquiere más experiencia, estas tres capas se integran progresivamente. Cuanto más elaborados y más interrelacionados estén estos guiones, más fácil será activarlos. Los guiones se desencadenan mediante **señales verbales** (*descripción del dolor en el caso anterior*) y **no verbales** (*la obesidad*).

Mientras los estudiantes tienden a activar guiones simples a partir del conocimiento médico básico que se les ha enseñado, los expertos usan guiones basados en un conocimiento más completo.

#### 1b. *La teoría del Prototipo.*

Se deriva de la semántica<sup>(83,84)</sup>. Los prototipos incluyen las características más comunes de una categoría en particular<sup>(74)</sup>. Es la enfermedad típica de una categoría particular la que ocupa el lugar central en esta teoría, y los médicos la utilizan para familiarizarse con dicha categoría, mientras que las enfermedades atípicas en la categoría juegan un papel importante en el diagnóstico diferencial. *Los prototipos actúan como patrones reconocibles, como un tipo de índice de la red de conocimiento en la cabeza del médico.*

## 2. Las teorías de toma de decisiones mé-

dicas utilizan el teorema de Bayes, las razones de verosimilitud, las probabilidades anteriores y posteriores, los umbrales, los esquemas y los árboles de decisión para llegar a las mejores decisiones diagnósticas y terapéuticas<sup>(78, 85-89)</sup>. Estos modelos matemáticos incorporan datos clínicos y epidemiológicos, **están relacionados con el concepto de medicina basada en la evidencia (MBE)**. Se supone que estos modelos ayudan a los médicos a evitar sesgos cognitivos y errores que surgen al basarse en su propia base de conocimiento acumulado<sup>(78, 90, 91)</sup>. En contraste con el enfoque de resolución de problemas, la toma de decisiones médicas no se enfoca hacia las virtudes de la experiencia, sino a los escollos.

Como sabemos, los médicos experimentados se caracterizan por su capacidad de estimar correctamente la probabilidad previa<sup>(92-97)</sup>. Cada conocimiento basado en la experiencia parece ser al menos tan importante para el razonamiento diagnóstico del médico como el conocimiento derivado del libro y la evidencia de la investigación. El **eczema** es eczema porque parece eczema, no necesariamente porque satisface una serie de criterios. El **asma** se reconoce por el patrón de episodios periódicos de sibilancias y / o tos, en lugar de una medición de flujo máximo reversible. Podemos decir que los **médicos experimentados** piensan en varios diagnósticos al mismo tiempo y los modelos descritos explican cómo se reorganiza el conocimiento adquirido durante la educación médica como resultado de la experiencia.

## 6. ¿Cómo surgen y de qué manera funcionan como tercera opción los sentimientos viscerales en el razonamiento

**diagnóstico de los médicos de cabecera, junto a las vías de resolución de problemas y de toma de decisiones médicas?** Sabemos que en situaciones de incertidumbre, en las que es necesaria la anticipación, los sentimientos viscerales desempeñan un papel sustancial en el proceso de diagnóstico<sup>(37, 64, 65,78, 98-103)</sup>.

*Un compañero me contó cómo se irritó cuando un joven entró a su consulta tarde un viernes por la tarde con solo un resfriado común y dolor de garganta. De repente, sin embargo, tuvo la sensación de que algo andaba mal con este paciente, aunque no sabía por qué. Lo examinó, encontró un bazo agrandado y remitió al paciente al hospital. Resultó que tenía leucemia. “Fue la primera vez en mi vida”, dijo este médico de cabecera, “que examiné el abdomen de un paciente con dolor de garganta, pero mis instintos me dijeron que algo no encajaba”. Sin embargo, no existe una explicación científica para la forma en que se originan.*

Hace más de cuatro décadas varios investigadores<sup>(45, 98, 104)</sup> de forma independiente estudiaron los procesos diagnósticos y descubrieron que los clínicos expertos utilizan el mismo proceso de razonamiento diagnóstico que utilizan los estudiantes de medicina en etapas iniciales<sup>(78,107)</sup>, el método hipotético-deductivo<sup>(78, 100, 105, 106)</sup>, descrito como la generación y verificación de hipótesis. Por tanto, **la diferencia del éxito en el diagnóstico de los expertos no depende del razonamiento analítico**, sino que surge de la base de conocimiento subyacente que permite a los médicos experimentados recuperar automáticamente las hipótesis diagnósticas correctas basándose en solo unos pocos signos y síntomas relevantes<sup>(44, 51, 52, 98)</sup>. Implica que los médicos no razonan analíticamente con signos y síntomas, sino, que, comprenden de inmediato el problema del

paciente en términos de diagnóstico, basándose en un proceso automático de integración de la información, como la categorización y la representación de problemas<sup>(52-55,76)</sup> o en el reconocimiento instantáneo de la similitud con un caso visto anteriormente y almacenado en la memoria<sup>(54,79)</sup>.

El Psicólogo cognitivo *Herbert Simon*<sup>(107)</sup> describió esta asombrosa capacidad humana afirmando que “la situación o tarea proporciona una señal; ésta le da al experto acceso a la información almacenada en la memoria, que a su vez proporciona la respuesta”, **LA INTUICION u “ojo clínico” sería ni más y ni menos que el reconocimiento de la señal**. Generar hipótesis de diagnóstico constituye un proceso de categorización. Las estructuras de conocimiento que subyacen a la categorización como hemos descritos son los prototipos y guiones de enfermedades<sup>(87,108-110)</sup>.

A medida que se desarrolla la experiencia médica, las estructuras de conocimiento se enriquecen y diversifican (redes causales, prototipos, guiones de enfermedades, casos específicos), adquieren mayor coordinación y en sintonía con el paciente; lo que permite que el conocimiento correcto se active en el momento adecuado<sup>(49, 56, 59, 110)</sup>. **Con la experiencia**, el razonamiento clínico se convierte en automático y no analítico, facilitando un diagnóstico y tratamiento rápidos y eficientes, mientras que se puede acceder a la rica base de conocimiento, de una manera deliberada y analítica si fuese necesario.

**Los sentimientos intestinales, las corazonadas, el instinto se pueden explicar como el resultado de un razonamiento no analítico en la resolución de problemas médicos.** Es la conclusión de una exploración rápida, en la que se compara la imagen actual de un paciente con la imagen general que el médico de ca-

becera espera de su conocimiento sobre este paciente y sobre las enfermedades. ¿Encaja o no?<sup>(74)</sup>. Surge una sensación de tranquilidad cuando el patrón indica que el clínico confía en su hipótesis o definición del problema. Se produce una sensación de alarma cuando los patrones no coinciden y el médico no puede formar una interpretación coherente del caso.

Asumimos que los **sentimientos viscerales en la práctica general son similares a la intuición pero más específicos** ya que son confinados a evaluaciones pronósticos de la situación del paciente, y a menudo se acompañaran de sensaciones corporales<sup>(47)</sup>. El conocimiento se recuerda en su contexto, y el conocimiento experiencial obtenido de la práctica directa se estructura de manera diferente que el conocimiento biomédico formalizado obtenido del aprendizaje abstracto (libro). Asignar una experiencia a una categoría le da significado, proceso llamado “instanciación”<sup>(111)</sup>.

Cada encuentro clínico se representa en la memoria a largo plazo de una manera única e idiosincrásica, atendiendo a las características claves de la presentación que tiene un significado específico para ese clínico. Esta representación puede contener tanto las características relevantes de la enfermedad, como otras características exclusivas de esta persona concreta. Cada clínico tiene experiencias únicas con los pacientes. Los ejemplos disponibles para cada médico son un producto único de su experiencia y no son generalizables entre los médicos<sup>(92)</sup>. Así pues, como diría el Dr. Rosa Salazar: “*nadie aprende con cabeza ajena*”. La asociación de un caso nuevo con una experiencia pasada mejora la riqueza de la categoría diagnóstica y aumenta la precisión y la velocidad de la recuperación futura de esta información para hacer un nuevo diagnóstico<sup>(112)</sup>.

Ante este escenario la MBE ahora intenta integrar la experiencia clínica individual con la mejor evidencia clínica disponible de la investigación sistemática<sup>(113)</sup>.

El problema del paciente es el punto de partida al tomar decisiones médicas. Los profesionales deben **encontrar un equilibrio** entre el razonamiento analítico y no analítico, basado en su ojo clínico<sup>(114)</sup>, sus pacientes y el valor de la evidencia y las herramientas analítica.

### **Razonamiento analítico versus no analítico: un proceso dual**

La teoría del proceso dual es una explicación de cómo usamos una combinación de intuición y razonamiento analítico para resolver problemas en general y diagnosticar a los pacientes en particular<sup>(96, 115, 116)</sup>.

Según esta teoría de Kahneman<sup>(96)</sup>, usamos 2 sistemas de pensamiento (similar a la teoría del continuo cognitivo de Hamm). El pensamiento del sistema 1 es intuitivo, automático, rápido, asociativo y sin esfuerzo. El pensamiento del sistema 2 es analítico, reflexivo, lento, y con esfuerzo para hacer un diagnóstico. **El sistema 1 permite la rápida recuperación** de un ejemplar almacenado en la memoria a largo plazo para recordar una posibilidad diagnóstica. Esto ocurre de forma automática, naturalmente, y sin control consciente (intuición, ojo clínico). El sistema 2 se utiliza para probar, analizar y verificar una hipótesis diagnóstica. Esto requiere enfoque, atención y esfuerzo cognitivo.

Estudios de resonancia magnética funcional han demostrado que el sistema 1 y el pensamiento del sistema 2 involucran diferentes áreas del cerebro y tienen distintos requerimientos metabólicos<sup>(117-118)</sup>.

**El pensamiento del sistema 1 frecuentemente utiliza la heurística**, definida como una ayuda para la resolución de

problemas que se aprenden a través de la experiencia. Los Psicólogos cognitivos usan el término para describir un atajo mental que permite una toma de decisiones rápidas en condiciones de incertidumbre<sup>(96, 107, 119)</sup>.

Las heurísticas han sido promovidas por el profesor de matemáticas de Stanford George Polya<sup>(120)</sup> como una herramienta para resolver problemas en su libro "Cómo resolverlo" (How to Solve I). Polya enseñó a los estudiantes el hábito de usar una variedad de procesos simples mentales para abordar problemas matemáticos. Animó a los estudiantes a hacer preguntas como: *¿Cuál es la naturaleza del problema? ¿Qué se sabe y qué se desconoce? ¿Han visto algo como esto antes?* Al desarrollar el hábito de usar estos cortos procesos mentales, los procesos se volvieron intuitivos, convirtiéndose en heurísticas útiles.

Las Heurísticas han sido el tema de investigación de *Herbert Simon*, trabajando en el campo de la inteligencia artificial. Según *Simon*<sup>(107)</sup>, las heurísticas se utilizan en problemas no estructurados para organizar señales, reducir el espacio del problema, y simplificar un problema aparentemente insuperable en una serie manejable de opciones estructuradas. El razonamiento heurístico "no analítico" (ojo clínico) permite al clínico experto la generación temprana de la hipótesis, la búsqueda y centrarse más en el problema concreto. Una vez que las posibilidades de diagnóstico son identificadas, el problema se convierte en una opción estructurada solucionada por la evaluación adicional y la prueba de diagnóstico usando el razonamiento analítico del sistema 2.

Los médicos están entrenados para preguntar: "¿Cuál podría ser el problema? ¿Está localizado o es sistémico? ¿Qué otra cosa podría ser? ¿Qué diagnóstico crítico no puedo obviar?"<sup>(121-124)</sup>.

Cuando los procesos automáticos no conducen a hipótesis claras, la similitud o discrepancia con lo que se conoce acerca de un paciente o enfermedad puede inducir una sensación de tranquilidad o una sensación de alarma. La interacción entre estos dos sistemas determina el resultado de todo el proceso de pensamiento. Los resultados del sistema no analítico pueden ser reflejados por el sistema analítico y aceptado o elaborado para una mayor comprensión e investigación o para proporcionar las explicaciones adecuadas<sup>(124)</sup>.

### El afecto

El papel del afecto en los procesos no analíticos ha sido reconocido en algunas teorías de doble proceso<sup>(125)</sup>. Afectarse como un estado de sentimiento (ya sea consciente o subconsciente) significa un sentimiento positivo o uno negativo, y eso supone que se han apegado por la experiencia al conocimiento representado en imágenes, metáforas o narraciones. El afecto como un atajo heurístico o mental, **facilita los procesos asociativos de forma automática**<sup>(126, 127-129)</sup>. Las respuestas afectivas ocurren rápidamente y en algún momento los sentimientos "buenos" o "malos" guían el proceso de pensamiento de una manera más eficiente en situaciones complejas, inciertas y a veces peligrosas<sup>(129)</sup>. Por lo tanto, los sistemas analíticos y no analíticos son activos, interactúan continuamente en lo que se ha caracterizado como "la danza del afecto y la razón"<sup>(126)</sup>. **Los sentimientos intestinales (intuitivos)**, que los médicos generalistas pueden experimentar en su proceso de razonamiento diagnóstico, **funcionan como parte de la heurística afectiva**, y pueden permitirles distinguir entre situaciones en las que "algo está mal" o "bien" aunque no estén seguros del diagnóstico. Dado que se supone que la heurística afectiva



actúa a un nivel subconsciente, esto explica por qué los médicos generales no siempre son conscientes de su sentido de tranquilidad a menos que reflexionen sobre su razonamiento diagnóstico<sup>(63)</sup>.

La razón por la que los médicos de cabecera a menudo perciben la sensación de alarma como *una sensación física en el abdomen o el corazón*<sup>(74)</sup> puede explicarse por la *hipótesis del marcador somático de Damasio*<sup>(19)</sup>. Se supone que las imágenes almacenadas en el conocimiento de cada uno se “marcan” a través de la experiencia por sentimientos positivos o negativos, vinculados directa o indirectamente a los estados corporales. Un marcador somático negativo asociado a una imagen negativa produce una experiencia corporal desagradable cuando se activa. Y, a la inversa, un marcador somático positivo asociado con una imagen positiva desencadena una sensación buena o segura.

### Modelo de razonamiento diagnóstico

Para concluir, presentaron un modelo de razonamiento diagnóstico de los médicos de cabecera como una mezcla de procesos de razonamiento analítico y no analítico (Figura 2), en el que las tres pistas de razonamiento diagnóstico, toma de decisiones, resolución de problemas médicos y sentimientos vis-

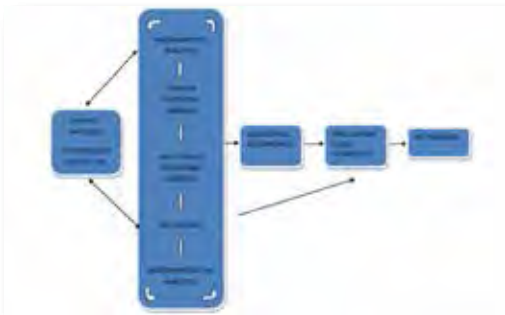


Figura 2. Modelo basado en el conocimiento del razonamiento diagnóstico de los médicos de familia (En: *Gut feelings in General Practice*, de Erik Stolper)

cerales, colaboran dentro de la red de conocimiento. Dependiendo de la tarea (de rutina o más complicada) y la situación (estar familiarizado con un paciente y una enfermedad o no), los médicos de cabecera utilizan simultáneamente elementos de las tres pistas. Con una experiencia cada vez mayor, su red de conocimiento se volverá más rica y más coherente, y el razonamiento no analítico se invocará más a menudo, sin embargo, los médicos experimentados pueden cambiar al razonamiento analítico cuando el enfoque automático no es suficiente para explicar la situación del paciente. La sensación de alarma puede considerarse como la primera señal de advertencia que emerge automáticamente de la red de conocimiento, para disminuir la velocidad cuando sea necesario<sup>(130)</sup>. En ocasiones, aunque no se tenga una explicación satisfactoria, es necesario intervenir rápidamente pasando por alto el diagnóstico. En otras ocasiones, los médicos pueden sentirse seguros sobre el curso esperado de una enfermedad, aunque todavía no tengan un diagnóstico claro.

### Trascendencia

La trascendencia de este modelo es que la interacción entre el razonamiento analítico y el no analítico es vital en el pensamiento diagnóstico y que ambas estrategias deben aprenderse de esta manera interactiva<sup>(105, 106, 111)</sup>. La enseñanza universitaria siguen con el modelo hipotético-deductivo que como hemos visto no es la realidad práctica y excluye las pistas tácitas y las corazonadas intuitivas escondidas en la historia del paciente de la que en la mayoría de las veces depende el diagnóstico. Conocer la narrativa del paciente y su interpretación por parte del médico experimentado puede ayudar a los estudiantes de medicina a comprender ambos as-



pectos del razonamiento diagnóstico). La “**reflexión en acción**” del médico contribuirá a la comprensión de este complejo proceso<sup>(34,35)</sup>.

## VI. El origen del sentir

Como describe la Dra Barrett en su maravilloso libro *La vida secreta del cerebro*<sup>(20)</sup>, la Neurociencia propone la **Teoría de la emoción** construida en contraste con las teorías esencialistas defendidas desde Hipócrates hasta nuestros días. Aunque las esencias de la mente que definió Platón aún siguen vivas, hoy las llamamos percepción, emoción, cognición. Freud las llamó *id*, *ego* y *superego*. Daniel Kahneman las denomina metafóricamente, Sistema 1 y Sistema 2. El “cerebro Triuno” las llama cerebro reptil, sistema límbico y neocortex. Por el contrario, Heráclito y los filósofos del siglo XIX David Hume y Kant son partidarios de la teoría de las emociones construidas que la neurociencia moderna apoya y nos revela cómo se produce en el cerebro este proceso para construir una emoción en el acto. Sentimos lo que el cerebro cree. El afecto surge principalmente de la predicción. Todo lo que sentimos se basa en predicciones hechas a partir de nuestra experiencia anterior. Sin duda somos los arquitectos de nuestra experiencia. Creer es sentir.

La predicción y la simulación son las formas normales de funcionamiento del cerebro.

Como ya hemos visto, el placer y el desagrado constituyen un sexto sentido. Surgen de un proceso continuo en nuestro interior llamado INTEROCEPCIÓN (representación que hace nuestro cerebro de todas las sensaciones de nuestros órganos internos y de nuestros tejidos, de las hormonas de nuestra sangre y de nuestro sistema inmunitario). Esta actividad interoceptiva produce un abanico de sensaciones básicas que van de lo agradable a lo desagradable, de lo tranquilo a lo intranquilo, e incluso a lo completamente neutro. Por tanto, **la interocepción es el origen del sentir**.

La ciencia de la interocepción tiene su base

en el cableado del cerebro. La actividad cerebral intrínseca (ACI) está estructurada por grupos de neuronas que se activan conjuntamente de una manera sistemática en las llamadas REDES INTRÍNSECAS. Las neuronas son multiuso. La ACI sirve para el control de la respiración, palpitations etc... Es el origen de los sueños, la imaginación, el vagar de la mente y la ensoñación, a través de la simulación. También produce todas las SENSACIONES que experimentamos incluyendo las sensaciones interoceptivas que son el origen de nuestras sensaciones tranquilidad/alerta.

El cerebro hace predicciones a escala microscópica, millones de neuronas conversan entre sí. Estas conversaciones neurales intentan prever todos los fragmentos de las imágenes, sonidos, olores, gustos, y sensaciones táctiles, y todos los actos que llevaremos a cabo. Estas predicciones son las mejores suposiciones del cerebro sobre lo que está ocurriendo en el mundo que nos rodea y sobre cómo afrontarlo para mantenernos sanos y salvos.

La actividad intrínseca del cerebro (ACI) consiste en millones y millones de predicciones incesantes. Su experiencia de ahora ha sido predicha por su cerebro hace un momento. La predicción es una actividad tan fundamental del cerebro que se considera su principal modo de funcionamiento. Estas predicciones se dan antes de que seamos conscientes (fenómeno de “ilusión del libre albedrío”).

Un cerebro reactivo se atascaría y sería muy caro. La evolución ha cableado literalmente nuestro cerebro para una predicción eficiente. Mediante la predicción y la corrección, el cerebro crea y revisa continuamente su modelo mental del mundo. Pero las predicciones no siempre son correctas al compararla con el input sensorial real. En este caso, el cerebro calcula rápidamente los errores de predicción comparando la predicción con el input sensorial real, y luego minimiza esos errores con rapidez y eficacia. Los errores de predicción no son problemas. Son una parte normal del

manual de operaciones del cerebro cuando recibe un input sensorial. Sin errores de predicción la vida sería aburrida. El cerebro no aprendería nada nuevo. **No habría creación.**

Podemos concebir la colosal e incesante tormenta de predicciones y correcciones de nuestro cerebro como miles de millones de gotitas diminutas. Cada gotita representa una cierta configuración del cableado cerebral a la que llamaremos BUCLE DE PREDICCIÓN (las predicciones se convierten en simulaciones de sensaciones y movimientos. Estas simulaciones se comparan con los inputs reales del mundo. Si coinciden, las predicciones son correctas y la simulación se convierte en nuestra experiencia. Si no coinciden, el cerebro debe de resolver los errores. Predecir - Simular - Comparar - Resolver el error, sería la secuencia del bucle de predicción (Figura 3)

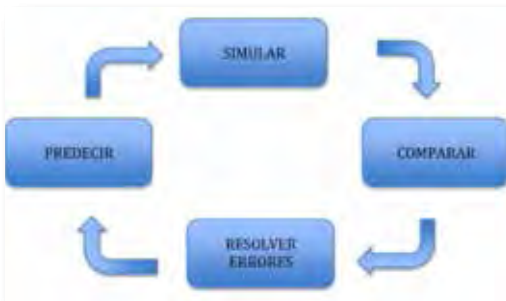


Figura 2. Secuencia del bucle de predicción

Todos estos bucles de predicción se ejercitan en un enorme proceso en paralelo que se mantiene durante toda la vida creando las imágenes, los sonidos, los olores, los sabores y las sensaciones táctiles que forman nuestras experiencias y dictan nuestros actos.

El cerebro no es una máquina simple que reacciona a estímulos del mundo exterior como postulan las teorías esencialista. Está estructurado con miles de millones de bucles de predicción que generan actividad cerebral intrínseca.

Las predicciones visuales, auditivas, gustativas, olfativas (olores), somatosensoriales (tacto) y motoras viajan por todo el cerebro influyéndose y limitándose entre sí. Estas

predicciones están controladas por los inputs sensoriales del mundo exterior, que el cerebro puede priorizar o ignorar.

En resumen: *El cerebro funciona como un científico. Siempre está haciendo un montón de predicciones del mismo modo que un científico formula hipótesis opuestas. Como un científico, el cerebro usa conocimientos (experiencias pasadas) para hacer un cálculo de la seguridad que puede tener de que cada predicción sea cierta. Luego comprueba las predicciones comparándolas con los inputs sensoriales que le llegan del mundo, del mismo modo que un científico compara una hipótesis con los datos de un experimento. Si el cerebro predice bien, el input sensorial del mundo confirma las predicciones; sin embargo, normalmente hay algún error de predicción, y el cerebro, como un científico tiene varias opciones. Puede ser un científico responsable y cambiar sus predicciones en respuesta a los datos, pero también puede ser un científico tendencioso y elegir selectivamente datos que confirmen la hipótesis e ignorar todo lo demás. El cerebro también puede ser un científico sin escrúpulos e ignorar los datos por completo y decir que sus predicciones son la realidad. O, en momentos de aprendizaje o descubrimiento, puede ser como un científico curioso y centrarse en el input. Y por último, como científico por antonomasia, el cerebro puede realizar experimentos de sillón para imaginar el mundo: simulación pura sin input sensorial ni errores de predicción<sup>(20)</sup>.*

Cuando nuestras predicciones son lo bastante correctas, no solo crean nuestras percepciones y nuestros actos, sino que también explican el significado de nuestras sensaciones. Este es el MODO POR DEFECTO DEL CEREBRO. Asombrosamente, el cerebro no solo predice el futuro, sino que puede imaginar el futuro a voluntad (ningún otro animal puede hacerlo).

El cerebro siempre está anticipándose y su misión más importante es PREDECIR las necesidades energéticas del cuerpo. Por tanto, la INTEROCEPCIÓN es continua, del mismo modo que la mecánica del oído o vista actúan constantemente, aunque no estemos escuchando o mirando activamente.

Para el cerebro encerrado en el cráneo el cuerpo no es más que otra parte del mundo que debe comprender. El cerebro debe explicar las sensaciones corporales para darles significado, y su principal instrumento es la PREDICCIÓN.

La mayoría de las veces no somos conscientes del movimiento de nuestro interior. Normalmente solo experimentamos la interocepción como **Tranquilidad/Alarma**. Pero, a veces experimentamos momentos de intensas sensaciones interoceptivas como emociones.

La interocepción es un proceso de **todo el cerebro**, pero hay varias regiones que actúan conjuntamente de una forma determinada que es fundamental para la interocepción. Estas regiones forman una red Interoceptiva que es ANÁLOGA a las redes de la visión, audición y otros sentidos. Esta RED tiene dos partes generales con dos roles diferentes: regiones de presupuestación corporal (regiones límbicas o visceromotoras) que envían predicciones al cuerpo para controlar su entorno interior (acelerar el corazón, liberar cortisol, etc...) y la corteza interoceptiva primaria (ínsula posterior) que representan sensaciones dentro del cuerpo. Las dos partes de la red interoceptiva participan en el *bucle de predicciones*. Cada vez que las regiones de presupuestación corporal predicen un cambio motor, como acelerar el corazón, también predicen las consecuencias sensoriales de este cambio, como una sensación de martilleo en el pecho. A estas predicciones sensoriales les llamamos *predicciones interoceptivas* y fluyen hasta la corteza interoceptiva primaria, donde se simulan de la manera habitual. La corteza interoceptiva primaria, mientras lleva a cabo sus funciones habituales, también recibe inputs sensoriales del corazón, los pulmones, etc... Las neuronas de la corteza interoceptiva primaria comparan la simulación con el input sensorial, calculan cualquier error de predicción pertinente, completan el bucle y, al final generan sensaciones interoceptivas.

Las regiones de presupuestación corporal cumplen un papel vital. Utilizando la expe-

riencia pasadas como guía, las regiones de presupuestación corporal hacen predicciones para calcular los recursos necesarios para mantenernos vivos y sanos.

Así pues, la RED INTEROCEPTIVA controla el cuerpo, administra los recursos energéticos y representa las sensaciones internas, todo al mismo tiempo.

El cerebro debe de hacer frente a este flujo continuo y siempre cambiante de sensaciones interoceptivas de las predicciones que nos mantienen vivos. A veces somos conscientes y otras no, pero siempre son parte del modelo de mundo de nuestro cerebro. Son la base científica de las sensaciones simples de placer, desagrado, excitación y tranquilidad que experimentamos cada día. A veces las sensaciones se transforman en emociones e influyen en lo que hacemos, lo que pensamos y lo que percibimos.

El afecto es la sensación general de sentir que experimentamos a lo largo del día. No es una emoción, sino una sensación más simple con dos características: una agradable/desagradable (*valencia*), y otra sensación de tranquilidad/alerta (*arousal*). Cuando tenemos la INTUICIÓN de que algo está mal o la corazonada de que todo va a ir bien, eso es un afecto.

El afecto está presente desde el nacimiento y depende de la interocepción. Es una corriente constante a lo largo de toda nuestra vida, incluso cuando estamos inmóviles o dormidos. El afecto no se activa y desactiva. El afecto es un aspecto básico de la conciencia como la claridad y el volumen.

Cuando el cerebro representa longitudes de ondas de luz que reflejan los objetos, experimenta claridad/oscuridad. Cuando el cerebro representa cambios de presión del aire experimentamos volúmenes sonoros/silencio. **Y cuando el cerebro representa cambios interoceptivos, experimentamos sensaciones agradables/desagradables y tranquilidad/alarma.**

Nuestras sensaciones afectivas de placer o desagrado y de tranquilidad o agitación son simples resúmenes de nuestro estado presupuestario.

El afecto tiene consecuencias de gran alcance más allá de la simple sensación. Imaginemos que vemos un paciente con disnea. Tras oír la historia y explorarlo, cuando vamos a darle el alta porque está todo bien, tenemos un mal presentimiento. La intuición nos dice que deberíamos dejarle ingresado y así lo hacemos, dos horas después el paciente comienza con dolor torácico y diagnosticamos un infarto agudo de miocardio (IAM). Nuestro mal presentimiento, que es un afecto desagradable, parece demostrar que nuestra decisión ha sido correcta. Pero nuestro afecto también nos puede conducir a error.

Tomar decisiones cada día basándonos en corazonadas (afecto) se llama *Realismo Afectivo* porque experimentamos unos hechos supuestos sobre el mundo que en parte son creados por nuestras sensaciones (ejemplo: más alegría en los días soleados).

## VII. Contribución de la intuición (heurística) en la precisión diagnóstica

La pregunta crítica es: **¿cuándo confiar en la intuición y cuándo volver a un razonamiento más formal?**<sup>(113)</sup>.

Siempre es fácil, *a posteriori*, saber cuándo tuvimos razón al confiar en nuestros instintos y cuándo no: “la quiniela de los lunes la acertamos todos”. En los últimos años se han publicado muchos artículos y libros que parecen dar consejos contradictorios sobre esta cuestión. Malcolm Gladwell, en su libro *Inteligencia Intuitiva*, defiende que *el primer pensamiento suele ser nuestro mejor pensamiento*<sup>(131)</sup>; sin embargo, Daniel Kahneman, en su libro *Pensar rápido, pensar despacio*<sup>(96)</sup>, opina lo contrario. La respuesta puede que esté en un punto intermedio.

Kahneman<sup>(96)</sup> y Tversky, entre otros<sup>(120)</sup>, propusieron que las heurísticas representan una velocidad y una compensación de precisión, en la que su velocidad puede conducir a sesgo y error.

Varios autores han implicado el razonamiento no analítico del sistema 1 como la fuente principal del diagnóstico erróneo<sup>(78, 132-</sup>

<sup>133)</sup>. Sin embargo, la investigación que apoya esta posición es escasa<sup>(134)</sup>.

Dos estudios de revisiones retrospectivas de errores de diagnóstico en la práctica real revelaron resultados mixtos sobre el papel del sistema 1 y el pensamiento del sistema 2. Graber et al<sup>(135)</sup> estudiaron 100 casos de errores diagnósticos en el departamento de emergencias y encontraron que el 68% de los casos se asociaron con sesgo cognitivo, principalmente cierre prematuro (es decir, la terminación de la búsqueda de hipótesis de diagnóstico antes de recoger toda la información crítica necesaria<sup>(135)</sup>). Sin embargo, el cierre prematuro parece ser un error del sistema 2, en lugar de un error del sistema 1<sup>(136)</sup>. Otra revisión retrospectiva de errores de diagnóstico en práctica real encontró que los errores de diagnóstico fueron asociados más al déficit de conocimiento que a los sesgos cognoscitivos<sup>(137)</sup>. Los sesgos cognitivos tienden a desaparecer a medida que las personas desarrollan experiencia<sup>(138,139)</sup>.

La pregunta sería: **¿cómo podemos mejorar el reconocimiento intuitivo en el diagnóstico?**

Kahneman proporciona los siguientes consejos: “la manera de bloquear los errores que se originan en el sistema 1 es simple en principio: reconocer las señales de que usted está en un campo de minas cognitivo, ralentizar, y pedir refuerzos al sistema 2”<sup>(94)</sup>. Evans responde declarando: *tal vez la falacia más persistente en la percepción de las teorías de doble proceso es la idea de que el proceso tipo 1 (intuitivo, heurístico) es responsable de todo el mal pensamiento y que los procesos tipo 2 (reflexivo, analítico) necesariamente conducen a respuestas correctas*<sup>(115)</sup>.

Pero, **¿realmente la ralentización previene errores del sistema 1 y mejora el funcionamiento de diagnóstico?** Varios estudios demuestran que los tiempos de respuesta más rápidos se asocian a menudo a un diagnóstico correcto, sugiriendo que el tiempo adicional asociado a la deliberación (sistema 2) puede no reducir errores<sup>(140-143)</sup>. Cuando se instruye a los sujetos de prueba para que vayan lentos y sean más analíticos (anulando

deliberadamente el sistema 1 pensando en el pensamiento del sistema 2, no hay efecto en la exactitud del diagnóstico<sup>(140)</sup>. Así, las **instrucciones de Kahneman(96) para ralentizar y domesticar el sistema 1 con el pensamiento del sistema analítico 2 no pueden aplicarse a expertos en medicina**. Algunos investigadores han abogado por educar a los médicos sobre posibles sesgos y alentarlos a *dessesgar* rutinariamente su pensamiento en la práctica<sup>(132, 133, 144)</sup>. La investigación que apoya esta recomendación es escasa<sup>(145)</sup>. Tres estudios que examinaron los efectos de las intervenciones educativas para enseñar sesgos cognitivos a los aprendices médicos mostraron que la intervención no tenía ningún efecto<sup>(146-148)</sup>. No hay estudios que demuestren que el *dessesgo* activo es eficaz en la práctica.

La revisión de la literatura de Schmidt y de Mamede<sup>(149)</sup> sugiere que los acercamientos orientados a ayudar a estudiantes a conectar la presentación de muestras y de síntomas con los mecanismos fisiopatológico (autoexplicación, reflexión deliberada) son prometedores. Los casos de comparación y contraste para identificar las distinciones entre las presentaciones de enfermedades parecidas también parecen útiles. Sin embargo, de los 48 artículos examinados, solamente 24 tenían evidencia empírica y las intervenciones que fueron examinadas tenían pequeños efectos.

Finalmente, **para mejorar la recuperación de la experiencia pasada**, los investigadores han propuesto usar checklists (listas de verificación)<sup>(150)</sup>. Un estudio mostró que una lista de verificación de diagnóstico diferencial mejoró la precisión diagnóstica de los estudiantes de medicina, mientras que una lista de verificación de sesgo no tuvo efectividad<sup>(151)</sup>. Si los clínicos deberían utilizar una lista de verificación efectivamente en la práctica sigue siendo una pregunta abierta.

Por tanto, la capacidad de acceder al conocimiento experiencial para informar una hipótesis diagnóstica depende tanto del almacenamiento como de la recuperación de los guiones y ejemplares de la enfermedad.

Parece, por consiguiente, que no hay sustituto para la experiencia y el conocimiento para mejorar la precisión diagnóstica. Recuperar ejemplares para informar una hipótesis diagnóstica puede no constituir un esfuerzo, pero requiere un esfuerzo sostenido para desarrollar estos ejemplares.

En general, según John Bargh<sup>(152)</sup>, uno de mayores expertos mundiales en la mente inconsciente, tendemos a confiar en nuestra intuición. Cuanto más espontánea y menos intencionada es una experiencia mental, como un sueño o un lapso freudiano, más piensa el sujeto que muestra algo de si misma.

**¿Por qué confiamos en nuestra intuición, incluso más que en nuestros pensamientos reflexivos?** Básicamente por la misma razón que confiamos en nuestros sentidos. La información que nos llega a la mente de forma fácil y natural sin que intentemos asimilarla ni le dediquemos esfuerzos algunos, parece verdadera y real. Tendemos a confiar en nuestras intuiciones por razones familiares: cuanto más fácilmente aparece en nuestra mente una idea en particular, sin que nos esforcemos por producirla, más confiamos en su validez y menos dudamos de su veracidad. **Estamos programados para confiar en nuestros sentidos**, sin cuestionarlos. La alternativa, es decir, no confiar en nuestros sentidos y ponerlos en duda, significa estar psicótico.

John Bargh<sup>(152)</sup>, el mayor experto mundial en la mente inconsciente, propone que para saber cuándo debemos y cuándo no debemos confiar en nuestra intuición, hay ocho reglas sencillas basadas en acumuladas evidencias de investigación.

#### **Reglas para saber cuando confiar en la intuición (según John Bargh):**

- **Regla número 1:** Hay que completar el impulso intuitivo con al menos un poquito de reflexión consciente, si hay tiempo para ello: Lo mejor es usar ambos si es posible.
- **Regla número 2:** Si no tienes tiempo para pensarlo, no corras grandes riesgos

por pequeñas ganancias basándote solo en tus impulsos intuiciones.

- **Regla número 3:** Cuando te enfrentes a decisiones complejas en las que intervienen muchos factores y, sobre todo, cuando no cuentes con medidas objetivas (datos fiables) de esos factores importantes, tomate en serio tu intuición: el inconsciente nunca duerme.
- **Regla número 4:** Para saber cuándo confiar en nuestros instintos, ten cuidado con lo que deseas, porque tus actuales metas y necesidades teñirán lo que desees y lo que te gusta en el presente. Las metas cambian las reacciones instintivas.
- **Regla número 5:** Cuando ante una persona de otra raza, de otra religión o de otro idioma, nuestra inicial reacción visceral sea negativa, deberíamos reprimirla.
- **Regla número 6:** No debemos confiar en nuestra valoración de los demás, basada solo en sus rostros o en fotografías hasta que hayamos tenido alguna interacción con ellos.
- **Regla número 7** (que puede ser la más importante): Puedes confiar en tu instintos con respecto a otras personas, pero solamente después de haberlas visto en acción.
- **Regla número 8:** está muy bien que el atractivo sea una parte de la ecuación romántica, pero no debería ser el único factor, ni siquiera el más importante.

## VIII. Conclusiones

- Las emociones son reacciones físicas que se experimentan como sentimientos que surgen antes del razonamiento consciente, y lo influyen: “Existo, luego pienso”.
- No podemos superar las emociones por medio del pensamiento racional porque el estado de nuestro presupuesto corporal es la base de todo pensamiento y todas las percepciones que tenemos, y en consecuencia, la interocepción y el afecto están presentes cada instante.
- La predicción y la simulación constituyen la manera normal de funcionamiento del cerebro.
- El cerebro debe interpretar el significado y las principales pistas con las que cuenta para ello son las experiencias pasadas de las personas, que construye como simulación en su vasta red de conexiones neurales.
- La interocepción es el origen del sentir. Es la actividad interoceptiva la que produce el abanico de sensaciones básicas que van de lo agradable a lo desagradable, de lo tranquilo a lo intranquilo e incluso a lo completamente neutro.
- El afecto surge principalmente de la predicción.
- El afecto está presente desde el nacimiento y depende de la interocepción, lo cual significa que es una corriente constante a lo largo de toda nuestra vida, incluso cuando estamos inmóviles o dormidos. El afecto, no se activa y desactiva, es un aspecto básico de la conciencia como la claridad y el volumen.
- Cuando el cerebro representa longitudes de ondas de luz que reflejan los objetos, experimenta claridad/oscuridad. Cuando el cerebro representa cambios de presión del aire experimentamos volúmenes sonoros/silencios. Y cuando el cerebro representa cambios interoceptivos, experimentamos sensaciones agradables/desagradables y de tranquilidad/alarma.
- La capacidad de los clínicos expertos para reconocer un posible diagnóstico es un razonamiento intuitivo, no analítico.
- El razonamiento tipo I o intuitivo no analítico, no reflexivo y fácil, es fundamental en la toma de decisiones médicas y cuanto más incertidumbre y complejidad mejor. También sabemos que ese razonamiento no es fruto de la magia, sino que es el acumulo de experiencias previas que están categorizadas en nuestra memoria como ejemplos o guiones de enfermedad, y en el encuentro con el paciente una “señal” (diferente para cada médico, ya que el saber de la experiencia es individual e in-



transferible) es utilizada como un atajo o Heurística para simplificar los algoritmos diagnóstico llegando a este objetivo con facilidad, sin aparente reflexión y sin necesidad del método reflexivo u analítico, aunque este último siempre será utilizado para verificar la hipótesis diagnóstica.

- Esta capacidad para reconocer la señal no es ni más ni menos que la intuición, conocimiento tácito, interocepción, predicción, sentimientos viscerales (*gut felling*), sistema de pensamiento tipo 1, heurística afectiva, resultado de un razonamiento no analítico en la resolución de problemas médicos, en medicina ojo clínico, en el contexto de la práctica clínica pericia y en su máxima expresión experiencia, sabiduría práctica, Phronesis.
- Cuando la heurística tiene un componente afectivo (marcador somático) puede manifestarse como un sentimiento de alarma o tranquilidad.
- Parece que no hay sustituto para la experiencia y el conocimiento para mejorar la precisión diagnóstica. Recuperar ejemplares para informar una hipótesis diagnóstica puede ser sin esfuerzo, pero requiere un esfuerzo sostenido para desarrollar estos ejemplares.
- Parafraseando a William Osler: *el estudiar los fenómenos de la enfermedad sin libros es como navegar en un mar desconocido, mientras que el estudiar libros sin pacientes es como nunca hacerse a la mar.*
- La experiencia siempre será la madre de la ciencia y el “ojo clínico” su máxima expresión artística en el sentido de la creatividad.
- Para concluir podemos decir: el “ojo clínico” de los buenos médicos no es otra cosa que “saber clínico”: Hacer inconscientemente lo que aprendimos conscientemente.

## IX. Bibliografía

1. Daniels, M.; Hill, A.B. *Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults; an analysis of the combined results of three Medical Research Council trials.* Br Med J. 1952; May 31;1(4769):1162-8.
2. Sackett, D.L.; Rosenberg, W.M.; Gray, J.A.; Haynes, R.B.; Richardson, W.S. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't.* BMJ. 1996 Jan 13; 312 (7023): 71-2.
3. Davidoff, F.; Haynes, B.; Sackett, D.; Smith R. *Evidence based medicine.* BMJ. 1995 Apr 29;310(6987):1085-6.
4. Rodríguez-Montes, J.A. *Decline of clinical art and growth of high-tech medicine.* Rev Clin Esp. 2009 Sep;209 (8):361-3.
5. Mitchell, T. *The discipline of machine learning.* [Internet]. 2006. Disponible en: <http://www.cs.cmu.edu/tom/pubs/MachineLearning.pdf>.
6. Martínez, J.L. Castro. *STMC: Semantic Tag Medical Concept Using Word2Vec Representation.* [Internet]. 2018. IEEE 31st International Symposium on Computer Based Medical Systems (CBMS). Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8417270>.
7. Wiswell, J.; Tsao, K.; Belloio, M.F.; Hess, E.P.; Cabrera, D. “Sick” or “not-sick”: *accuracy of system 1 diagnostic reasoning for the prediction of disposition and acuity in patients presenting to an academic ED.* Am J Emerg Med. 2013 Oct;31(10):1448-52.
8. Woolley, A.; Kostopoulou, O. *Clinical intuition in family medicine: more than first impressions.* Ann Fam Med. 2013 Jan-Feb;11(1):60-6.
9. Cabrera, D.; Thomas, J.F.; Wiswell, J.L. et al. *Accuracy of “my gut feeling:” comparing system 1 to system 2 decision-making for acuity prediction, disposition and diagnosis in an academic emergency department.* West J Emerg Med. 2015 Sep;16(5):653-7.
10. Stolper, E.; van Bokhoven, M.; Houben, P. et al. *The diagnostic role of gut feelings in general practice. A focus group study of the concept and its determinants.* BMC Fam Pract. 2009 Feb 18;10:17.



11. Van den Bruel, A.; Thompson, M.; Buntinx, F. et al. *Clinicians' gut feeling about serious infections in children: observational study*. *BMJ*. 2012 Sep 25;345:e6144.
12. Friedman, C.P.; Gatti, G.G.; Franz, T.M. et al. *Do physicians know when their diagnoses are correct? Implications for decision support and error reduction*. *J Gen Intern Med*. 2005 Apr;20(4):334-9.
13. Monteiro, S.; Norman, G.; Sherbino, J. *The 3 faces of clinical reasoning: Epistemological explorations of disparate error reduction strategies*. *J Eval Clin Pract*. 2018 Jun;24(3):666-673.
14. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2015. *Improving Diagnosis in Health Care*. Washington, DC: The National Academies Press.
15. Redelmeier, D.A. *Improving patient care. The cognitive psychology of missed diagnoses*. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 18;142(2):115-20.
16. Zwann, L.; Thisjs, A.; Wagner, C. et al. *Relating faults in diagnostic reasoning with diagnostic errors and patient harm*. *Acad Med*. 2012 Feb;87(2):149-56.
17. Weber, E.U.; Bockenholt, U.; Hilton, D.J.; Wallace, B. *Determinants of diagnostic hypothesis generation: effects of information, base rates, and experience*. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1993 Sep;19(5):1151-64.
18. Christensen, C.; Heckerling, P.; Mackasey-Amiti, M.E. et al. *Pervasiveness of framing effects among physicians and medical students*. *J Behav Decis Mak*. 1995; 8:169-180.
19. Damasio, A.R. *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: Avon Books. 1994.
20. Feldman Barrett, L. *La vida secreta del cerebro*. Barcelona. Editorial Paidós. 2018.
21. Nisbett, R.E. *El inconsciente racional*. En: Nisbett RE. *Mindware: Herramientas para pensar mejor*. Primera Edición. Barcelona. Editorial Debate; 2016. 71-89.
22. Neurociencia neurocultura [Internet] Castellón. 2010. *El ojo clínico*. Disponible en: <https://pacotraver.wordpress.com/2010/03/26/la-intuicion-y-los-quality>
23. Munthe, A. *La Historia de San Michele*. 12ª Edición. Madrid. Ediciones Juventud. 1956.
24. Gudiol Munte, F. "Ojo clínico" y evidencia científica. *Educ. méd.* [Internet]. 2006 Dic [citado 2018 Nov 24] ; 9(Suppl 1): 21-23. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1575-18132006000600006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-18132006000600006&lng=es).
25. Dreyfus, H.L. *From micro-worlds to knowledge representation: AI at an impasse*. In: Haugeland, J. (ed.), *Mind Design*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press 1981, pp. 161-204.
26. Juaneda-Magdalena, M. *La importancia del ojo clínico en la praxis médica faraónica. Un rasgo de modernidad*. *Medicina e Historia* [Internet]. 2012;4:3-18. Disponible en: [http://www.fu1838.org/img/revistes/arxiu/M&H\\_4\\_2012\\_v5\\_web.pdf](http://www.fu1838.org/img/revistes/arxiu/M&H_4_2012_v5_web.pdf)
27. *Real Academia Española y Asociación de Academias de la Lengua Española. Diccionario de la lengua española*. Edición 23. Madrid: España. Editorial S.L.U Espasa Libros. 2014.
28. Risak E. *El ojo clínico*. Edición 5. Madrid, España. Editorial Labor S.A. 1942.
29. Dreyfus, H.L.; Dreyfus, S.E. *Mind over machine: The power of human intuition and expertise in the era of the computer*. Basil Blackwell, Oxford. Editorial Board. 1986.
30. Eraut, M. *Non-formal learning and tacit knowledge in professional work*. *Br J Educ Psychol*. 2000 Mar;70 ( Pt 1):113-36.
31. Abernathy, C.M.; Hamm, R.M. *Surgical intuition: What it is and how to get it*. Hanley & Belfus; 1 edition (April 27, 1995).
32. Hamm, R.M. *Clinical intuition and clinical analysis: Expertise and the Cognitive Continuum*. En: Dowie, J.; Elstein, A.

- editors. *Professional judgement. A reader in clinical decision-making*. Cambridge: Cambridge University Press. 1988:78-104.
33. Polanyi, M. *The Tacit Dimension*. London: Routledge and Kegan Paul. 1966.
  34. Sternberg, R.J.; Horvath, J.A. *Tacit knowledge in professional practice: Researcher and practitioner perspectives*. Mahwah, N.J. Estados Unidos. Lawrence Erlbaum Associates Publishers. 1999.
  35. Henry, S.G. *Recognizing tacit knowledge in medical epistemology*. *Theor Med Bioeth* 2006; 27 (3):187-213.
  36. Patel, V.L.; Arocha, J.F.; Kaufman, D.R. *Expertise and tacit knowledge in medicine*. In: Sternberg, R.J.; Horvath, J.A. editors. *Tacit knowledge in professional practice: Researcher and practitioner perspectives*. Mahwah N.J.: Lawrence Erlbaum. 1999:75-120.
  37. Schon, D. *The reflective practitioner: How professionals think in action*. New York: Basic Books. 23 sept 1984.
  38. Rew, L.; Barrow, E.M. Jr. *State of the science: intuition in nursing, a generation of studying the phenomenon*. *ANS Adv Nurs Sci*. 2007; Jan-Mar; 30(1):E15-25.
  39. Hams, S.P. *A gut feeling? Intuition and critical care nursing*. *Intensive Crit Care Nurs* 2000; Oct;16 (5):310-8.
  40. Lee, J.; Chan, A.C.; Phillips, D.R. *Diagnostic practise in nursing: a critical review of the literature*. *Nurs Health Sci* 2006 Mar; 8(1):57-65.
  41. Benner, P.; Tanner, C. *Clinical judgment: how expert nurses use intuition*. *Am J Nurs* 1987 Jan; 87(1):23-31.
  42. Grossman, S.C.; Wheeler, K. *Predicting patients' deterioration and recovery*. *Clin Nurs Res* 1997 Feb; 6(1):45-58.
  43. McCutcheon, H.H.; Pincombe, J. *Intuition: an important tool in the practice of nursing*. *J Adv Nurs*. 2001 Aug;35(3):342-8.
  44. Feltovich, P.J.; Barrows, H.S. *Issues of generality in medical problem solving*. En: Schmidt, H.; Volder, M. *Tutorials in problem-based learning. A new direction in teaching the health professions*. Assen: Van Gorcum; 1984.
  45. Barrows, H.S.; Norman, G.R.; Neufeld, V.R.; Feightner, J.W. *The clinical reasoning of randomly selected physicians in general medical practice*. *Clin Invest Med* 1982; 5(1):49-55.
  46. Hobus, P. *GPs' expertise*. [Expertise van huisartsen]. *NUGI* 741; 1994.
  47. Stolper, E(1); Van Royen, P.; Van de Wiel, M. et al. *Consensus of gut feelings in general practice*. *BMC Fam Pract*. 2009 Sep 17;10:66.
  48. Van der Velden, H.G.M. *Diagnose or prognose? The significance of epidemiology in GPs' procedures*. En: *Diagnose of prognose? De betekenis van de epidemiologie voor het handelen van de huisarts*]. *Huisarts Wet* 1983;26:125-8.
  49. Ten Doesschate, G. *Utrecht University and medical science 1836-1900 (De Utechtse universiteit en de geneeskunde 1836-1900)*. Nieuwkoop: De Graaf, 1963
  50. Knottnerus, J.A.; Muller, H.K. *Peer review: Practicing with trainee GPs. [Intercollegiale vergelijking: Oefenen met huisartsen in opleiding]*. *MC* 1986; 18(41).
  51. Buntinx, F.; Truyen, J.; Embrechts, P.; Moreel, G. *Chest pain. From complaints to diagnosis [Pijn op de borst. Van klacht naar diagnose]*. *Huisarts Nu* 1989; 18:243-50.
  52. Buntinx, F.; Truyen, J.; Embrechts, P.; Moreel, G.; Peeters, R. *Chest pain: an evaluation of the initial diagnosis made by 25 Flemish general practitioners*. *Fam Pract* 1991; 8:121-4.
  53. Buntinx, F. *Supporting the GP's decision-making process*. [Ondersteuning van het besliskundig denken van de huisarts]. 2000.
  54. Buntinx, F.; Knockaert, D.; Bruyninckx, R. et al. *Chest pain in general practice or in the hospital emergency department: is it the same?* *Fam Pract*. 2001 Dec; 18 (6):586-9.

55. Dinant, G.J.; Knottnerus, J.A.; van Wersch, J.W. *Diagnostic impact of the erythrocyte sedimentation rate in general practice: a before-after analysis*. *Fam Pract* 1992 Mar; 9 (1):28-31.
56. De Jongh, T.O.H.; Eekhof, J.A.H.; Van den Berg, H. *Acting in a situation of uncertainty*. [Handelen in onzekerheid]. *MC* 2002; 57:942-5.
57. Mollema, K.E. *Decision of the Dutch central disciplinary tribunal for healthcare, 16 December 2004*. [Uitspraak Centraal Medisch Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg dd 16 december 2004]. *MC* 2004; 60:245-7.
58. Krul, B.V.M.; Rijkse, W.P. *Ungrateful [Stank voor dank]*. *MC* 2005; 60:1796-9.
59. Krul, B.V.M.; Rijkse, W.P. *The wrong track [Dood spoor]*. *M2005*; 60:2030-2.
60. Van Puymbroeck, H.; De Wachter, J.; Blanckaert, F.; Boeckx, J.; Bruyninckx, R.; Ferrant, L.; Debaene, L.; Van den Ende, J. *Clinical logic (part 1). From presenting complaint to diagnostic landscape*. [Klinische Logica (deel 1). Van aanmeldingsklacht tot diagnostisch landschap]. *Huisarts Nu* 2004; 33:123-8.
61. Van den Ende, J.; Derese, A.; Vervaeck, A.; Van Gompel, A. *Complex analysis: the crowning achievement of diagnostics [Complexe analyse: de kroon op het diagnostische werk]*. *Huisarts Nu* 1996; 25:329-37.
62. Goudsmit, A. *The role of "phronesis" in general practice medicine*. [De plaats van de "phronese" in de huisartsgeneeskunde]. *Huisarts Wet* 2005; 48:454-8.
63. Stolper, C.F.; Van Royen, P.; Van Bokhoven, M.A. et al. *Consensus on gut feelings in general practice*. *BMC Fam Pract* 2009; 10:66.
64. Greenhalgh, T. *Intuition and evidence-uneasy bedfellows?* *Br J Gen Pract* 2002 May; 52 (478):395-400.
65. Nordberg, M. *Just a gut feeling*. *Emerg Med Serv* 1996 Sep; 25(9):31,34-40.
66. Pope, C.; Van Royen, P.; Baker, R. *Qualitative methods in research on healthcare quality*. *Qual Saf Health Care*. 2002 Jun; 11 (2):148-52.
67. Vermeire, E.; Van Royen, P.; Griffiths, F.; Coenen, S.; Peremans, L.; Hendrickx, K. *The critical appraisal of focus group research articles*. *Eur J of Gen Pract* 2002; 8(3):104-8.
68. Jones, J.; Hunter, D. *Consensus methods for medical and health services research*. *BMJ* 1995 Aug; 311 (7001): 376-80.
69. Hasson, F.; Keeney, S.; McKenna, H. *Research guidelines for the Delphi survey technique*. *J Adv Nurs*. 2000 Oct; 32(4):1008-15.
70. Jacobs, J.C.G.; Cools, B.M.; Postma, C.T. *Clinical problem analysis as a methodology in the Nijmegen medical school curriculum to train problem-solving skills*. [Klinische problem analyse als methodiek in het onderwijs in problem oplossing vaardigheden in het Nijmeegse genes kundecurriculum]. *Tijdschr v Med Ond* 2002 Apr; 21(2):64-74.
71. Houweling, S.T.; Beenakker, E.A.C.; Levi, M.M.; Stehouwer, C.D.A.; Gans, R.O.B. *Problem-oriented reasoning in internal medicine*. [Probleemgeoriënteerd denken in de interne geneeskunde]. Leusden: De Tijdstroom; 2001.
72. Grundmeijer, H.G.L.M.; Reenders, K.; Rutten, G.E.H.M. *The process of medicine, from complaint to therapy [Het geneeskundig proces, van klacht naar therapie]*. Maarssen: Elsevier/Bunge; 2004.
73. Postma, C.T.; Lutterman, J.A.; Stuyt, P.M.; De Vries Robbe, P.F.; Van der Meer, J.W.M. *Clinical reasoning and decision-making in practice. A patient with diarrhoea and a patient with dyspnoea*. [Klinisch denken en beslissen in de praktijk. Een patiënte met diarree en een patiënte met dyspnoe]. *NTvG* 1996; 140:1618-20.
74. Elstein, A.S.; Shulman, L.; Sprafka, S. *Medical Problem Solving: an analysis of clinical reasoning*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press; 1978.
75. Gruppen, L.D.; Woolliscroft, J.O.; Wolf,

- F.M. *The contribution of different components of the clinical encounter in generating and eliminating diagnostic hypotheses.* Res Med Educ. 1988; 27:242-7.
76. Pelaccia, T. Tardif, J. Tribby, E. et al. *How and when do expert emergency physicians generate and evaluate diagnostic hypotheses? A qualitative study using head-mounted video cued-recall interviews.* Ann Emerg Med. 2014 Dec; 64(6):575-585.
77. Reid, M.C.; Lane, D.A.; Feinstein, A.R. *Academic calculations versus clinical judgments: practicing physicians' use of quantitative measures of test accuracy.* Am J Med 1998; 104:374-80.
78. Elstein, A.S.; Schwarz, A. *Clinical problem solving and diagnostic decision-making: a selective review of the cognitive literature.* BMJ 2002 Mar; 324 (7339):729-32.
79. Norman, G.R. *The epistemology of clinical reasoning: perspectives from philosophy, psychology, and neuroscience.* Acad Med 2000 Oct; 75(10 Suppl): S127-35.
80. Elstein, A.S. *Clinical problem solving and decision psychology: comment on "the epistemology of clinical reasoning".* Acad Med 2000; 75(10 Suppl): S134-S136.
81. Feltovich, P.J, Barrows, H.S. *Issues of generality in medical problem solving. En: Tutorials in problem-based learning. A new direction in teaching the health professions.* Assen: Van Gorcum; 1984.
82. Gulmans, J. *Learning to establish diagnoses: conceptualisation and problem solving in medical and paramedical education. [Leren diagnosticeren: begripsvorming en probleemoplossen in (paramedische opleidingen)].* Amsterdam: Thesis Publishers; 1994.
83. Rosch, E. *Cognitive representations of semantic categories.* Journal of experimental psychology: general 1975; 104 (3):192-233.
84. Rosch, E.; Mervin, C.B. *Family resemblance: studies in the internal structure of categories.* Cognitive Psychology 1975; 7:573-605.
85. Bordage, G. *Elaborated knowledge: a key to successful diagnostic thinking.* Acad Med 1994 Nov; 69(11):883-5.
86. Gretchen, B.; Chapman, G.B.; Sonnenberg, F. *Decision making in health care: theory, psychology, and applications.* New York: Cambridge University Press. 2000.
87. Sackett, D.L.; Haynes, R.B.; Guyatt, G.H.; Tugwell, P. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine.* 2 ed. Boston: Little, Brown. 1991 Aug.
88. Richardson, W.S.; Wilson, M.C.; Guyatt, G.H. et al. *Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis.* Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1999 Apr 7; 281(13):1214-9.
89. Pauker, S.G.; Kassirer, J.P. *The threshold approach to clinical decision-making.* N Engl J Med 1980 May; 302 (20):1109-17.
90. Elstein, A.S. *Heuristics and biases: selected errors in clinical reasoning.* Acad Med 1999 Jul; 74 (7):791-4.
91. Kuhn, G.J. *Diagnostic errors.* Acad Emerg Med 2002; 9 (7):740-50.
92. Brush, J.E. Jr.; Sherbino, J.; Norman, G.R. *How Expert Clinicians Intuitively Recognize a Medical Diagnosis.* Am. J. Med. 2017 Jun; 130(6); 629-634.
93. Alpert, J.S.; Thygesen, K.; Antman, E.; Bassand, J.P. *Myocardial infarction redefined consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol. 2000 Sep; 36 (3): 959-69.
94. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; White, H.D. et al. *Universal definition of myocardial infarction.* Circulation. 2007 Nov 27;116 (22):2634-53.
95. Norman, G.; Young, M.; Brooks, L. *Non-analytical models of clinical reasoning: the role of experience.* Med Educ. 2007 Dec; 41(12):1140-5.

96. **Kahneman, D.** *Thinking, Fast and Slow*. New York: Farrar, Straus and Giroux; 2011.
97. **Van Leeuwen, Y.D.** *GPs' experiential knowledge*. [De ervaringskennis van huisartsen]. *Huisarts Wet* 1998; 41:80-4.
98. **Dinant, G.J.** *Diagnosis and decision. Undifferentiated illness and uncertainty in diagnosis and management*. En: Jones, R.; Britten, N.; Gulpepper, L.; Gass, D.; Grol, R.; Mant, D.; Silagy, C. editors. *Oxford Textbook of Primary Medical Care*. Oxford: Oxford University Press. 2004:201-3.
99. **Griffiths, F.; Green, E.; Tsouroufli, M.** *The nature of medical evidence and its inherent uncertainty for the clinical consultation: qualitative study*. *BMJ* 2005 Mar 5;330 (7490):511.
100. **Innes, A.D.; Campion, P.D.; Griffiths, F.E.** *Complex consultations and the 'edge of chaos'*. *Br J Gen Pract* 2005 Jan; 55(510):47-52.
101. **Rew, L.; Barrow, E.M. Jr.** *State of the science: intuition in nursing, a generation of studying the phenomenon*. *ANS Adv Nurs Sci* 2007 Jan-Mar; 30(1):E15-E25.
102. **Barracough, K.** *Medical intuition*. *BMJ* 2006; 332: 497.
103. **Hall, K.H.** *Reviewing intuitive decision-making and uncertainty: the implications for medical education*. *Med Educ* 2002 Mar;36(3):216-24.
104. **Neufeld, V.R.; Norman, G.R.; Feightner, J.W.; Barrows, H.S.** *Clinical problem-solving by medical students: a longitudinal and cross-sectional analysis*. *Med Educ*. 1981 Sep; 15 (5):315-22.
105. **Bowen, J.L.** *Educational strategies to promote clinical diagnostic reasoning*. *N Engl J Med* 2006 Nov 23; 355(21):2217-25.
106. **Eva, K.W.** *What every teacher needs to know about clinical reasoning*. *Med Educ* 2005 Jan; 39(1):98-106.
107. **Simon, H.A.** *Invariants of human behavior*. *Annu Rev Psychol*. 1990; 41: 1-19.
108. **Charlin, B.; Boshuizen, H.P.; Custers, E.J.; Feltovich, P.J.** *Scripts and clinical reasoning*. *Med Educ* 2007 Dec; 41(12):1178-84.
109. **Bordage, G.** *Prototypes and semantic qualifiers: from past to present*. *Med Educ* 2007 Dec; 41(12):1117-21.
110. **Schmidt, H.G.; Rikers, R.M.** *How expertise develops in medicine: knowledge encapsulation and illness script formation*. *Med Educ* 2007 Dec; 41(12):1133-9.
111. **Brooks, L.R.; Norman, G.R.; Allen, S.W.** *Role of specific similarity in a medical diagnostic task*. *J Exp Psychol Gen*. 1991 Sep; 120 (3):278-87.
112. **Kahneman, D.; Klein, G.** *Conditions for intuitive expertise: a failure to disagree*. *Am Psychol*. 2009 Sep;64(6):515-26
113. **Pretz, J.E.** *Intuition versus analysis: strategy and experience in complex everyday problem solving*. *Mem Cognit* 2008 Apr; 36(3):554-66.
114. **Dawes, M.; Summerskill, W.; Glasziou, P. et al.** *Sicily statement on evidence-based practice*. *BMC Med Educ*. 2005 Jan 5;5(1):1.
115. **Evans, J.S.** *Dual-processing accounts of reasoning, judgment, and social cognition*. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:255-78.
116. **Evans, J.S.; Stanovich, K.E.** *Dual-process theories of higher cognition: advancing the debate*. *Perspect Psychol Sci*. 2013 May; (3):223-41.
117. **Goel, V.; Dolan, R.J.** *Explaining modulation of reasoning by belief*. *Cognition*. 2003 Feb;87(1):B11-22.
118. **Masicampo, E.J.; Baumeister, R.F.** *Toward a physiology of dual-process reasoning and judgment: lemonade, willpower, and expensive rule-based analysis*. *Psychol Sci*. 2008 Mar; 19(3):255-60.
119. **Gilovich, T.; Griffin, D.W.; Kahneman, D.** *Heuristics and Biases Paperback: The Psychology of Intuitive Judgment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002.
120. **Polya, G.** *How to Solve It: A New Aspect of Mathematical Method*. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1971.



121. Medin, D.L. *Concepts and conceptual structure*. Am Psychol. 1989 Dec;44(12):1469-81.
122. Brush, J.E. Jr. *The Science of the Art of Medicine: A Guide to Medical Reasoning*. Manakin-Sabot, VA: Dementi Milestone Publishing, Inc; 2015.
123. Montgomery, K. *How Doctors Think: Clinical Judgment and the Practice of Medicine*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2005.
124. Sox, H.C.; Higgins, M.C.; Owens, D.K. *Medical Decision-making*. 2nd ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2013.
125. Kahneman, D. *A perspective on judgment and choice: mapping bounded rationality*. Am Psychol. 2003 Sep;58(9):697-720.
126. Finucane, M.; Peters, E.; Slovic, P. *Judgement and decision-making: The dance of affect and reason*. En: Schneider, S.L.; Shanteau, J. editors. *Emerging Perspectives on Judgement and Decision Research*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2003:327-64.
127. Epstein, S. *Integration of the cognitive and the psychodynamic unconscious*. Am Psychol. 1994 Aug;49(8):709-24.
128. Slovic, P.; Finucane, M.; Peters, E.; MacGregor, D.G. *The Affect Heuristic*. In: Gilovich, T.; Griffin, D.; Kahneman, D. editors. *Heuristics and biases*. New York: Cambridge University Press. 2002:397-420.
129. Slovic, P.; Finucane, M.; Peters, E.; MacGregor, D.G. *Risk as analysis and risk as feelings: some thoughts about affect, reason, risk, and rationality*. Risk Anal. 2004 Apr;24(2):311-22.
130. Moulton, C.A.; Regehr, G.; Mylopoulos, M.; MacRae, H.M. *Slowing down when you should: a new model of expert judgment*. Acad Med. 2007 Oct;82(10 Suppl):S109-16.
131. Gladwell, M. *Inteligencia Intuitiva*. Taurus. 2013
132. Croskerry, P. *The importance of cognitive errors in diagnosis and strategies to minimize them*. Acad Med. 2003 Aug;78(8):775-80.
133. Redelmeier, D.A. *Improving patient care. The cognitive psychology of missed diagnoses*. Ann Intern Med. 2005 Jan 18;142(2):115-20
134. Blumenthal-Barby, J.S.; Krieger, H. *Cognitive biases and heuristics in medical decision-making: a critical review using a systematic search strategy*. Med Decis Making. 2015 May; 35 (4):539-57.
135. Graber, M.L.; Franklin, N.; Gordon, R. *Diagnostic error in internal medicine*. Arch Intern Med. 2005 Jul 11;165(13):1493-9
136. Dhaliwal, G. *Premature closure? Not so fast*. BMJ Qual Saf. 2017 Feb;26(2):87-89.
137. Zwann, L.; Thisjs, A.; Wagner, C. et al. *Relating faults in diagnostic reasoning with diagnostic errors and patient harm*. Acad Med. 2012 Feb;87(2):149-56.
138. Weber, E.U.; Bockenholt, U.; Hilton, D.J.; Wallace, B. *Determinants of diagnostic hypothesis generation: effects of information, base rates, and experience*. J Exp Psychol Learn Mem Cogn. 1993 Sep; 19 (5):1151-64.
139. Christensen, C.; Heckerling, P.; Mackasey-Amiti, M.E.; Bernstein, L.M.; Elstein, A.S. *Pervasiveness of framing effects among physicians and medical students*. J Behav Decis Mak. 1995; 8:169-180.
140. Sherbino, J.; Dore, K.L.; Wood, T.J. et al. *The relationship between response time and diagnostic accuracy*. Acad Med. 2012 Jun;87(6):785-91.
141. Ilgen, J.S.; Bowen, J.L.; McIntyre, L.A. et al. *Comparing diagnostic performance and the utility of clinical vignette-based assessment under testing conditions designed to encourage either automatic or analytic thought*. Acad Med. 2013 Oct;88(10):1545-51
142. Norman, G.; Sherbino, J.; Dore, K. et al. *The etiology of diagnostic errors: a controlled trial of system 1 versus system 2 rea-*

- soning. *Acad Med.* 2014 Feb;89(2):277-84.
143. Monteiro, S.D.; Sherbino, J.D.; Ilgen, J.S. et al. *Disrupting diagnostic reasoning: do interruptions, instructions, and experience affect the diagnostic accuracy and response time of residents and emergency physicians?* *Acad Med.* 2015 Apr; 90(4):511-7.
144. Croskerry, P. *From mindless to mindful practice cognitive bias and clinical decision-making.* *N Engl J Med.* 2013 Jun 27;368(26):2445-8
145. Norman, G.R.; Monteiro, S.D.; Sherbino, J. et al. *The causes of errors in clinical reasoning: cognitive biases, knowledge deficits, and dual process thinking.* *Acad Med.* 2017 Jan; 92(1): 23-30.
146. Sherbino, J.; Yip, S.; Dore, K.L. et al. *The effectiveness of cognitive forcing strategies to decrease diagnostic error: an exploratory study.* *Teach Learn Med.* 201 Jan; 23(1); 78-84.
147. Sherbino, J.; Kulasegaram, K.; Howey, E.; Norman, G. *Ineffectiveness of cognitive forcing strategies to reduce biases in diagnostic reasoning: a controlled trial.* *CJEM.* 2014 Jan; 16 (1):34-40.
148. Smith, B.W.; Slack, M.B. *The effect of cognitive debiasing training among family medicine residents.* *Diagnosis (Berl).* 2015 Jun 1;2(2):117-121.
149. Schmidt, H.G.; Mamede, S. *How to improve the teaching of clinical reasoning: a narrative review and a proposal.* *Med Educ.* 2015 Oct;49(10):961-73
150. Ely, J.W.; Graber, M.L.; Croskerry, P. *Checklists to reduce diagnostic errors.* *Acad Med.* 2011 Mar;86(3):307-13.
151. Shimizu, T.; Matsumoto, K.; Tokuda, Y. *Effects of the use of differential diagnosis checklist and general debiasing checklist on diagnostic performance in comparison to intuitive diagnosis.* *Med Teach.* 2013 Jun; 35(6): e1218-29.
152. Bargh, J. *¿Por qué hacemos lo que hacemos? El poder del inconsciente.* Primera edición. Junio 2018. Peguinn Ramdon House Grupo Editorial, S.A.U.



# Mesas Redondas



*Mesa Redonda*  
**'Enfermedad cardiovascular.  
Sus comienzos en la edad pediátrica'**

19 de junio de 2018

**Ponentes**

**Dra. D<sup>a</sup>. Isabel Hernández García**  
Catedrática de Fisiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia

**Dr. D. Vicente Bosch Giménez**  
Profesor Titular de Pediatría. Facultad de Medicina Universidad de Murcia

**Dr. D. José Pastor Rosado**  
Jefe de Servicio de Pediatría.  
Prof. Asociado de Pediatría. Universidad Miguel Hernández

**Moderador**

**Prof. D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz**  
Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**Presentación y bienvenida**

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

## Enfermedad cardiovascular. Sus comienzos en la edad pediátrica



### Ponencias

- *Disfunción endotelial. Acudiendo a las bases del conocimiento de la enfermedad.*  
D<sup>a</sup>. Isabel Hernández García.
- *Influencia del crecimiento fetal y posnatal en la programación de la enfermedad del adulto.*  
D. Vicente Bosch Giménez.
- *Síndrome metabólico en el niño y el adolescente.*  
D. José Pastor Rosado.

# Disfunción endotelial. Acudiendo a las bases del conocimiento de la enfermedad

## Resumen

✿ Isabel Hernández García ✿

Catedrática de Fisiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia

El endotelio vascular está considerado como un órgano constituido por una monocapa de células endoteliales que tapizan las paredes vasculares. Juega un papel de barrera entre sangre y tejidos, participando en distintas funciones como el transporte a través de la membrana capilar, formación de nuevos vasos, hemostasia y regulación del tono vascular y flujo sanguíneo tisular. La alteración

o daño del endotelio lleva consigo, por tanto, la disfunción endotelial lo que favorece los procesos de trombosis, remodelado o hipertrofia vascular e inflamación, característicos de la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

Otro aspecto importante es la síntesis por parte de las células endoteliales de factores involucrados en la hemostasia, de modo que en condiciones normales prevalecen aquellos con actividad antiagregante, anticoagulante y fibrinolítica.



### Funciones en las que participa el endotelio vascular

El descubrimiento, en 1986 por Ignarro y Furgot, de la importancia del endotelio como regulador del tono vascular mediante la liberación de una sustancia vasodilatadora como el NO cambió el paradigma del control del tono vascular y abrió un campo de estudio que ha revolucionado la fisiología y fisiopatología cardiovascular. A partir de entonces se han identificado numerosas sustancias segregadas por el endotelio con acción vasodilatadora o vasoconstrictora que provocan relajación o

contracción de la célula muscular lisa vascular. Entre ellas cabe destacar a la prostaciclina, diversos factores hiperpolarizantes y al óxido nítrico (NO) como sustancias vasodilatadores, y la angiotensina II, endotelina, radicales libres de oxígeno o tromboxano A<sub>2</sub> como sustancias vasoconstrictoras. El endotelio regula la función vascular manteniendo un equilibrio entre factores que provocan contracción o relajación del músculo liso vascular, que a su vez son susceptibles de modificación por otros factores mecánicos (respuesta al estrés de rozamiento por incremento de flujo sanguíneo) hormonales como el SRA, locales como las prostaglandinas, y factores considerados como protectores como son las hormonas sexuales femeninas, más concretamente los estrógenos.

El factor más estudiado hasta el momento es el NO que se sintetiza a partir de L-Arginina por la acción de la NOS endotelial que es estimulado por el propio estrés de rozamiento ejercido por el flujo sanguíneo y la acción de distintas sustancias humores, mediada por receptor.

Un endotelio normal con un fenotipo protector sobre el sistema vascular puede pasar a una situación de disfunción endotelial en la que predomine una situación protrombótica aterogénica y de incremento en las resistencias vasculares. Esto puede ser debido a la participación de uno o más de los factores considerados de riesgo de la enfermedad cardiovascular como son la predisposición genética, o cambios en el genoma por mecanismos epigenéticos, la hipertensión arterial, la diabetes, el estrés oxidativo, alteraciones de la coagulación, la dislipemia y obesidad. De la misma manera se sabe que un incremento en LDL una vez oxidada provoca activación de la célula endotelial aumentando la producción de radicales libres que a su vez oxidarán más LDL, y síntesis de factores inflamatorios y moléculas de adhesión que facilitarán la migración de monocitos y transformación de macrófagos en células espumosas y por tanto la aparición de la placa de ateroma.

Por otro lado, existen algunos factores que protegen al endotelio y por tanto al organismo de la enfermedad cardiovascular como son la actividad física, dieta saludable y las hormonas sexuales femeninas.

## Factores protectores de la función endotelial



El estrés de rozamiento es un estímulo sobre la producción del óxido nítrico por lo que un alto flujo laminar colabora en el mantenimiento de un endotelio sano. El incremento de flujo sanguíneo durante la actividad física se ha postulado como mecanismo del efecto beneficioso del ejercicio. Por su parte los ácidos grasos libres omega 3 protegen contra los procesos de inflamación y aterogénesis inducidos por los ácidos grasos saturados.

En las últimas décadas se ha hablado mucho del papel protector vascular de los estrógenos a partir de la evidencia de un menor riesgo cardiovascular, asociado a una mejor función endotelial, en mujeres de edad fértil frente a hombres.

# Influencia del crecimiento fetal y posnatal en la programación de la enfermedad del adulto

✿ Vicente Bosch Giménez ✿

Profesor Titular de Pediatría. Facultad de Medicina Universidad de Murcia

Las enfermedades cardiovasculares constituyen, en el momento actual, la causa más frecuente de muerte en el mundo occidental. Aunque la frecuencia de muertes por enfermedad coronaria tiende a decrecer, la enfermedad persiste como un problema mayor de Salud Pública. Estudios epidemiológicos realizados en adultos han identificado a la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes y el tabaquismo como los principales responsables. Excepto el tabaquismo, todos estos factores tendrían un denominador común que es el síndrome metabólico o también denominado síndrome X. A finales de la década de los 80 comienzan a aparecer estudios epidemiológicos que evidencian una relación entre bajo peso al nacimiento, como marcador de retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes tipo 2. Esta relación queda demostrada de forma inequívoca en años posteriores en investigaciones realizadas tanto en Europa como América del Norte o la India..

Las bases biológicas para esta asociación se han relacionado con dos términos: plasticidad fenotípica y crecimiento compensatorio. La plasticidad fenotípica es la capacidad de un organismo con un genotipo dado a cambiar su fenotipo en respuesta a cambios en el entorno. Los fetos en la vida intrauterina ante la adversidad del déficit de nutrientes en ese crítico periodo de crecimiento y dife-

renciación, se adaptan con una disminución de aporte nutricional a órganos o sistemas considerado accesorios como pueden ser tejido muscular, riñón, hígado... a favor de los considerados fundamentales cuya mayor expresión es el sistema nervioso central. De estos cambios se derivarán dos efectos de mayor relevancia: hipertensión arterial y resistencia a la insulina en edades tempranas. Este fenómeno denominado por Barker et al. de “ahorrador” lleva consigo unos cambios morfológicos y funcionales. En primer lugar el ahorro nutritivo al tejido muscular se realiza con un menor aprovechamiento de glucosa para proporcionar un adecuado aporte para el desarrollo cerebral, por medio de resistencia a la insulina. Estos niños serán vulnerables en el crecimiento postnatal, fundamentalmente en el periodo de rápido crecimiento, donde ya se pondrán apreciar estos cambios, sobre todo de tipo metabólico, con aparición de datos bioquímicos de resistencia a la insulina, posterior agotamiento de las reservas pancreáticas y secuencialmente desarrollo de diabetes tipo 2. Lucas et al. en 1991 utilizan el término “*programming*” para referirse a que estos niños han quedado “programados” en la vida intrauterina a padecer estos cambios metabólico.

Dos son las consecuencias más importantes a medio y largo plazo sobre los sujetos sometidos a ese retraso intrauterino: resistencia a insulina e hipertensión arterial.



En un modelo experimental en ratas desarrollado por primera vez por Wigglesworth en 1964, la disminución del flujo placentario por medio de la ligadura bilateral de la arteria uterina lleva consigo una disminución fetal de PO<sub>2</sub>, glucosa plasmática, concentración de aminoácidos de cadena ramificada y del crecimiento fetal. A nivel pancreático se observa descenso de tejido con disminución de masa de células beta y de concentraciones de insulina. Para Simmons et al. la masa de células beta tras el nacimiento no cambia significativamente hasta que alcanza las 15 semanas de vida (edad adulta) siguiendo ya un curso posterior en progresivo descenso. Estos hechos morfológicos son coincidentes con desarrollo de obesidad en relación con el grupo control y de hiperinsulinismo y elevación de la glucemia desde la semana 10. Estos hallazgos serían equiparables a lo ocurrido en el ser humano donde datos bioquímicos de resistencia a la insulina y obesidad preceden al desencadenamiento de diabetes tipo 2. Con este modelo experimental de disminución de flujo placentario tanto el retraso ponderal al nacimiento como los trastornos en el metabolismo hidrocarbonados son los más semejantes a lo que ocurre en el ser humano. Por todo ello lo podemos considerar un buen método experimental para el estudio de este fenómeno. En la programación intrauterina para el padecimiento posterior de diabetes tipo 2, además de cambios morfológicos pancreáticos, participan también alteraciones en el metabolismo hepático con incremento de la gluconeogénesis y disminución en la captación de glucosa, trastornos en el músculo esquelético con aumento de la oxidación lipídica y disminución de la sensibilidad a insulina del adipocito y con disminución de la inhibición insulínica de lipólisis.

La segunda de las consecuencias del RCIU es la hipertensión arterial. Los estudios iniciales de Barker et al. se centraban en la influencia del bajo peso al nacimiento sobre la tensión arterial con estudios epidemiológicos realizados en adultos y retrospectivamente

revisar los expedientes médicos desde el nacimiento. Posteriores trabajos confirmaron estos hallazgos y se inició todo un proceso de investigar factores condicionantes y mecanismos fisiopatológicos implicados. Durante el periodo de la infancia y adolescencia se comprueba una correlación inversa entre el peso al nacimiento y las cifras de tensión arterial.

Los mecanismos implicados en el aumento de la tensión arterial nos están todavía suficientemente aclarados y posiblemente sean múltiples sin haberse establecido todavía una relación definitiva entre ellos. En primer lugar se consideran los mecanismos renales. Investigaciones en animales de experimentación llegándose al RCIU por restricción proteica existen datos que orientan hacia mecanismos renales como descenso en el número de nefronas y disminución de filtrado glomerular pudiendo ser este efecto dependiente del grado de restricción. Sin embargo, animales en los que no se demostraba disminución del número de nefronas si que tenían hipertensión en la edad adulta sugiriendo otro factores renales implicados han sido trastornos del sodio a nivel tubular o alteración del sistema renina angiotensina donde el tratamiento con supresores del sistema renina angiotensina aldosterona a ratas preñadas sometidas a reducción del flujo placentario se consigue una reducción de la hipertensión de los productos en la vida adulta. En segundo lugar se consideran mecanismos extrarrenales: disfunción vascular endotelial. La disfunción endotelial vascular es un trastorno que aparece tempranamente y se relaciona con la enfermedad coronaria. Estudios clínicos realizados en humanos aportan datos que relacionan el RCIU con daño endotelial y trastorno vascular, viéndose estos cambios en la edad de adulto joven como más tempranamente en adolescentes o incluso como aportan Skilton et al. en recién nacidos. Estas observaciones se pueden extender a los modelos animales de programación fetal. Brawley et al. con un modelo de restricción proteica en ratas gestantes aprecian en sus productos la existencia de al-

teración de la relajación vascular tanto mediada por el óxido nítrico como independiente de él. Parecidos hallazgos son los de Payne et al., en este caso con un modelo de reducción de perfusión uterina con observación de reducción de la relajación vascular motivada por reducción de la NO sintetasa. Valoran estos autores la posible relación entre estos hallazgos y el aumento de tensión arterial que ocurre en estos animales. Mientras que alteración de la relajación vascular parece estar presente en este modelo de experimentación, más dudoso resulta por su variabilidad la respuesta vasoconstrictora a diversos estímulos. Con todo ello podemos afirmar que los datos son escasos y los mecanismos implicados en la alteración vascular no quedan a fecha de hoy suficientemente aclarados.



# Síndrome metabólico en el niño y el adolescente

## Resumen

✿ José Pastor Rosado ✿

Jefe de Servicio de Pediatría.

Prof. Asociado de Pediatría. Universidad Miguel Hernández

El Síndrome Metabólico (SM), es una patología que aumenta el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular precoz y Diabetes Mellitus tipo 2. Es una complicación grave de la obesidad infantil (OI) que es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se inicia en la infancia y en la adolescencia. Se relaciona con un aumento de la morbilidad y mortalidad en la vida adulta, debido a los trastornos metabólicos asociados al SM.

La prevalencia de SM en la población pediátrica y adolescente se estima en el 5%, pero en los pacientes pediátricos obesos alcanza el 20-30%. En una revisión realizada en la consulta de Endocrinología pediátrica del Hospital General Universitari d'Elx, el 21,4% de la población estudiada –niños con sobrepeso y obesidad remitidos a la consulta de endocrinología pediátrica– presentaba tres o más criterios (SM+), evidenciándose un mayor número de casos entre los pacientes con OI ( $p=0,024$ ). Entre los trastornos metabólicos asociados destacó la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia ( $p=0,007$ ) y elevación del HOMA-IR ( $p=0,031$ ), aunque solo el 8 % presentó una glucemia  $\geq 100$  mg/dL en ayunas, y afectación hepática con elevación de los niveles de ALT ( $p=0,046$ ). A destacar la importancia del perímetro abdominal (PAb) que fue  $\geq P90$  en todos los casos, que es un buen indicador de la grasa perivisceral.

La prevalencia de SM en el niño puede variar según los criterios utilizados, pero debido

a su relevancia en la enfermedad cardiometabólica del adulto, una de las causas más comunes de mortalidad en los países desarrollados, que tiene su presentación temprana y su desarrollo progresivo en la vida del adolescente, es necesario alcanzar un consenso para su diagnóstico.

La resistencia a la insulina (RI), relacionada con el aumento de la grasa abdominal y visceral, tiene un papel clave en la fisiopatología del SM. El acúmulo de grasa en los órganos provoca un exceso de ácidos grasos libres que llegan al hígado y alteran la función de la insulina, dificultando la captación de glucosa por los tejidos periféricos y la supresión de la liberación de esta hexosa desde el hígado. La RI se considera responsable de la hipertensión arterial al aumentar la absorción renal de sodio, la actividad adrenérgica y antagonizar la acción del óxido nítrico; así como de los cambios en los valores lipídicos al producir hipertrigliceridemia, descenso de HDL-colesterol y cambios cualitativos en las partículas de LDL-colesterol, haciéndolas mucho más aterogénicas<sup>8</sup>.

Aunque la resistencia a la insulina representa un *continuum*, es necesaria la búsqueda de una definición en la edad pediátrica, universalmente aceptada y desarrollada a partir de los criterios más ampliamente utilizados en pediatría, empleando puntos de corte adaptados a la población infantil, que nos ayude a estimar la magnitud real del problema.

Mientras se alcanza un consenso sobre los criterios para diagnosticar el SM y la resistencia a la insulina en los niños y adolescentes, es prioritario centrar la atención en los niños con agrupación de factores de riesgo cardiometabólico. Los obesos con alguna de las alteraciones metabólicas señaladas deben ser distinguidos de aquellos que no las presentan. Será en este grupo donde la Administración sanitaria habrá de invertir más medios en prevención.

Es importante aumentar la conciencia de la sociedad sobre los problemas que una población pediátrica tan obesa puede generar. Es necesario desarrollar estrategias destinadas a prevenir la OI y la aparición de SM en niños y adolescentes por su repercusión sobre la enfermedad cardiometabólica en la edad adulta. Es inexcusable cambiar el estilo de vida actual y fomentar hábitos saludables, con una alimentación equilibrada –sin grasas trans, con pocas grasas saturadas, colesterol e hidratos de carbono de absorción rápida y una mayor cantidad de frutas y verduras–, limitación del sedentarismo y aumento de la actividad física para prevenir las complicaciones que el exceso de peso puede generar a largo plazo, dentro de la cuales destacan la Diabetes Mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares.

## Referencias bibliográficas

- NCD Risk Factor Collaboration. *Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants*. Lancet. 2016; 387:1377-1396.
- Kelly, A.; Barlow, S.; Rao, G.; Inge, T.; Hayman, L.; Steinberger, J. et al. *Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches. A scientific statement from the American Heart Association*. Circulation. 2013; 128:1689-712.
- Tapia, L. *Síndrome metabólico en la infancia*. An Pediatr. 2007; 66(2):159-66.
- De Ferranti, S.D.; Gauvreau, K.; Ludwig, D.S.; Neufeld, E.J.; Newburger, J.W.; Rifai, N. *Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Circulation. 2004; 110(16):2494-7.
- Cook, S.; Weitzman, M.; Auinger, P.; Nguyen, M.; Dietz, W.H. *Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157(8): 821-7.
- Tresaco, B.; Bueno, G.; Pineda, I.; Moreno, L.A.; Garagorri, J.M.; Bueno, M. *Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children*. J Physiol Biochem. 2005; 61:381-8.
- Tang, L.; Kubota, M.; Nagai, A.; Mamemoto, K.; Tokuda, M. *Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome*. Pediatr Rep. 2010; 2(1): e12.
- Ahrens, W.; Moreno, L.A.; Mårild, S.; Molnár, D.; Siani, A.; De Henauw, S.; Böhm, J.; Günther, K.; Hadjigeorgiou, C.; Iacoviello, L.; Lissner, L.; Veidebaum, T.; Pohlmann, H. and Pigeot, I. on behalf of the IDEFICS consortium. *International Journal of Obesity* (2014) 38, S4–S14.

*8ª Sesión del Ciclo de Investigadores Región de Murcia:  
Mesa Redonda*

**'Avances en la investigación  
del Riesgo Cardiovascular'**

*Grupo Investigación de la UCAM*

25 de septiembre de 2018

**Ponentes**

**Dr. D. José Abellán Alemán**

Director del Grupo de Investigación de la Universidad Católica San Antonio de Murcia

**Dr. D. Mariano Leal Hernández**

Miembro del Grupo de Investigación de la Universidad Católica San Antonio de Murcia

**Dr. D. Enrique Ortín Ortín**

Miembro del Grupo de Investigación de la Universidad Católica San Antonio de Murcia

**Dra. D<sup>a</sup>. Silvia Montoro García**

Dra. en Biología y miembro del Grupo de Investigación  
de la Universidad Católica San Antonio de Murcia

**Presentación y bienvenida**

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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

## Avances en la investigación del Riesgo Cardiovascular - UCAM



Grupo de investigación sobre "Riesgo Cardiovascular" de la UCAM. De izquierda a derecha: Dr. José Abellán Alemán, Dra. Silvia Montoro García, Dr. Mariano Leal Hernández y Dr. Enrique Ortín Ortín

Vivimos en una sociedad que afronta como mayor riesgo para su salud las enfermedades cardiovasculares y sus secuelas.

Bajo estas se encuentran los llamados factores de riesgo cardiovascular que son unos predictores de desarrollar tales enfermedades. Todo lo que se haga en materia de detección, evaluación control y prevención del riesgo cardiovascular y de sus factores es una estrategia encaminada a reducir dicho riesgo a nivel individual y poblacional. El grupo de investigación sobre riesgo cardiovascular de la UCAM que coordino viene desarrollando unas líneas de investigación centradas en estudios clínicos-epidemiológicos para el mejor conocimiento de determinados grupos de riesgo. Así como analizar y valorar la atención que reciben determinadas patologías cardiovasculares. El estudio de la menopausia como etapa crucial de la vida de la mujer en la que se suceden una serie de cambios hormonales que coinciden con la eclosión del aumento de su riesgo cardiovascular ha ocupado parte de nuestra atención. Últimamente ha cobra-

do notable desarrollo el estudio y análisis de los cambios de estilos de vida, desarrollando guías y programas que ayuden a la prescripción correcta de ejercicio físico en pacientes crónicos cardiovasculares y el estudio de ciertos aspectos de la alimentación relacionados con el potencial beneficio sobre el riesgo cardiovascular.

### Ponencias

- *El Riesgo Cardiovascular que nos rodea. Presentación Líneas de investigación.*  
Dr. D. José Abellán Alemán.
- *Menopausia y Riesgo Cardiovascular.*  
Dr. D. Mariano Leal Hernández.
- *Ejercicio físico como factor protector del Riesgo Cardiovascular.*  
D. Enrique ortín Ortín.
- *Alimentación y Riesgo Cardiovascular.*  
Dra. D<sup>a</sup>. Silvia Montoro García.



# Líneas de Investigación sobre Menopausia y Riesgo Cardiovascular

## Resumen

Los estrógenos dentro de sus muchas otras funciones, tienen un efecto directo en la protección del endotelio, aumentando la producción de sustancias antiagregantes y antioxidantes que evitan la lesión de esta estructura. También incrementan tanto la producción como la liberación de óxido nítrico (NO), conocido biológicamente como el principal factor relajante derivado del endotelio. Los estrógenos han demostrado potencializar la vasodilatación dependiente del endotelio en los vasos de alta resistencia, de hecho existe presencia de receptores estrogénicos en células endoteliales. A nivel del perfil lipídico. Los estrógenos aparte de disminuir los niveles séricos de las LDL, disminuyen otras lipoproteínas que han sido implicadas en la aterogénesis, entre ellas la más importante, la LP (a).

Todo esto hace que la privación de estrógenos que se produce durante la menopausia se asocie a un mayor riesgo cardiovascular, por lo que la investigación de esta etapa de la vida resulta de gran interés para intentar mejorar la calidad de vida de las mujeres.

Otro aspecto de interés a tener en cuenta en esta etapa de la vida es la presencia de sofocos que se producen hasta en el 85% de las mujeres en el momento de la menopausia. Van precedidos de pico hipotalámico de LHRH y se producen por una fracción brusca a la baja del termostato central hipotalámico. Van acompañados de disturbios cardiovasculares y se asocian a mayor pérdida ósea climatérica. Clínicamente se produce una explosión brusca de calor, acompañados de sudoración, sentimientos de irritación ansiedad o pánico y disminuye la liberación hipotalámica de be-

ta-endorfinas. También se produce liberación de hipofisaria de LH, corticotropina, hormona de crecimiento y beta-lipotropina.

A parte de numerosos trabajos de investigación publicados por nuestro grupo destacar las tesis doctorales tituladas "*Reactividad Cardiovascular ante el estrés en mujeres Postmenopáusicas Influencia del Tratamiento Hormonal Sustitutivo*" realizada por Mariano Leal Hernández. "*Efectos de un programa de ejercicio físico sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida en la posmenopausia*" realizada por Pedro Saucedo Rodrigo. "*Valoración del control de los factores de riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas obesas tras el seguimiento de un programa estructurado de educación dietética y ejercicio físico. (Programa SÍSIFO)*" realizada por Zayra María García Soto.



# Menopausia y Riesgo Cardiovascular

## Resumen

✿ Mariano Leal Hernández ✿

Cátedra de Riesgo Cardiovascular. UCAM



## Estrógenos y RCV

- Los estrógenos dentro de sus muchas otras funciones, tienen un efecto directo en la protección del endotelio, aumentando la producción de sustancias antiagregantes y antioxidantes que evitan la lesión de esta estructura.
- Incrementan tanto la producción como la liberación de óxido nítrico (NO), conocido biológicamente como el principal factor relajante derivado del endotelio.
- Los estrógenos han demostrado potencializar la vasodilatación dependiente del endotelio en los vasos de alta resistencia.

## TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y RCV EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS

**NURSE HEALTH STUDY (NHS)**  
**1991**

Mayor estudio observacional  
Efectos THS en Prevención 1° CV

**Resultado:**  
Disminución RCV >40% (ECM)  
Disminución 30% mortalidad CV  
Sin cambios en riesgo de ACV



**POSTMONOPAUSAL ESTROGEN/  
PROGESTIN INTERVENTIONS  
(PEPI) 1995**

Cambios en HDL, PAS, Insulina  
sérica y fibrinógeno.

**Resultado:**  
Positivos para éstos FRCV  
Estrógenos conjugados equinos +  
Progesterona natural micronizada

**HERS I 1998, HERS II  
2002**

Capacidad en Prevención 2°  
Mujeres 67 años  
Enf. Coronaria establecida

**Resultado:**  
THS no es capaz de prevenir  
RCV en pacientes con  
enfermedad coronaria.

**WHI 2002**

Efecto THS en Prevención 1° CV  
Estrógeno conjugado equino +  
Medroxiprog. 50-79 a.

**Resultado:**  
Aumento ECV 28%  
Aumento fenóm. simbólicos 22%  
Aumento ACV 41%  
Aumento Ca. Mama Invasivo 26%

**2° parte WHI 2004**

THS estrogénica

**Resultado:**  
No se encontró aumento de  
infartos ni Ca. De Mama.  
  
Incremento de Ictus.

Presencia de receptores estrogénicos en células endoteliales.

- Los estrógenos aparte de disminuir los niveles séricos de las LDL, disminuyen otras lipoproteínas que han sido implicadas en la aterogénesis, entre ellas la más importante, la LP (a).

### Los sofocos durante la menopausia ¿Ago más que una molestia?

*La frecuencia y duración de los sofocos puede constituir el punto clave del Rompecabezas climático.*

*Oldenhave 1992.*

#### Evidencias sobre los sofocos

- 62 a 85% de las mujeres.
- Hasta en el 85% de las mujeres en el momento de la menopausia.

- Precedidos de pico hipotalámico de LHRH.
- Graduación brusca a la baja del termostato central hipotalámico.
- Acompañados de disturbios cardiovasculares.
- Asociados a mayor pérdida ósea climacterica.
- Explosión brusca de calor, acompañados de sudoración, sentimientos de irritación, ansiedad o pánico.
- Disminuye la liberación hipotalámica de beta-endorfinas.
- Aumentan las concentraciones de neurotensina y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (potente vasodilatador).
- Se produce liberación de hipofisaria de LH, corticotropina, hormona de crecimiento y beta-lipotropina.

# Reactividad Cardiovascular ante el estrés en mujeres Postmenopáusicas.

## Influencia del tratamiento Hormonal Sustitutivo. Objetivos

- Demostrar mediante pruebas estresoras si las mujeres menopáusicas que presentan *sofocos* tienen una *mayor reactividad vascular* ante el estrés que las que no lo presentan.
- Valorar el *efecto del THS* sobre la *reactividad vascular* ante el estrés en mujeres menopáusicas.
- Identificar si existen *diferencias en los parámetros de oxidación-reducción* entre las mujeres menopáusicas que presentan sofocos y las que no los presentan, previamente al THS.
- Estudiar el *efecto del THS* sobre los *parámetros bioquímicos* y de oxidación-reducción durante la menopausia.





## Publicaciones derivadas de esta línea



- **Leal Hernández, M.;** Abellán, J.; García, F.A.; Carbonell, L.; Candela, M.V.: Mesequer, R.; Vez, M.D., Martínez Selva, J.M. *Reactividad Cardiovascular ante el estrés en mujeres menopáusicas con y sin sofocos*. Hipertensión 1997; 14(5):157-162. Artículo Original.
- **Leal Hernández, M.;** Abellán Alemán, J. *Estrés y Reactividad Vascular*. Salud Rural 1998; 15(11):63-73. Artículo en Revisión.
- **Leal Hernández, M.** *Tratamiento Hormonal Sustitutivo y Enfermedad Cardiovascular*. Atención Primaria 1998 22(5):315-320. Formación Continuada.
- **Leal Hernández, M.;** Abellán Alemán, J.; García Sánchez, F.A.; Martínez Selva, J.M. *¿Desear nuestras pacientes recibir tratamiento hormonal sustitutivo durante la menopausia? Mitos no superados*. Atención Primaria 1998; 22(8):542. Carta al Director.
- **Leal Hernández, M.;** Abellán Alemán, J.; Carbonell, L.F.; Díaz, J.; García Sánchez, F.A.; Martínez Selva, J.M. *Influencia de la presencia de sofocos durante la menopausia sobre el metabolismo del óxido nítrico. Efectos del tratamiento hormonal sustitutivo*. Medicina Clínica 2000; 114(2):41-45. Artículo Original.
- **Leal Hernández, M.;** Díaz, J; Serrano, E.; Abellán, J.; Carbonell, L.F. *Hormone Replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flushes*. Obstetrics & Gynecology 2000; 95(6):804-809. Original Article.
- Abellán Alemán, J.; **Leal Hernández, M.;** Alfonso, C. *Hipertensión y climaterio. Aspectos psicológicos*. En: Ocón, J.; Abellán, J.; Herrera, J.; *Aspectos individualizados de la hipertensión arterial*. Ediciones Ergon, Madrid 2001;213-221. Capítulo de Libro.
- Abellán Alemán, J.; Vez García, M.D.;

**Leal Hernández, M.;** Alfonso Cano, C. *El climaterio punto de encuentro de patologías crónicas cardiovasculares. Acción del tratamiento hormonal sustitutivo. Riesgo Cardiovascular* 2001; 2(3):56-62. **Artículo de revisión.**

- **Leal Hernández, M.;** García Sánchez, F.A.; Martínez Selva, J.M.; Abellán Alemán, J. *Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo sobre la reactividad ante el estrés en mujeres menopáusicas con y sin sofocos. Medicina Clínica* 2002; 119(11):410412. **Artículo Original.**
- **Leal Hernández, M.;** García Sánchez, F.A.; Martínez Selva, J.M.; Abellán, J.; Carbonell, L.; Candela, M.V.; Meseguer, R. Vez, M.D. *Mujeres menopáusicas con y sin sofocos: reactividad cardiovascular y electrodérmica ante el estrés físico y social. I Congreso de la Sociedad Española de Psicofisiología Clínica. Miraflores de la Sierra (Madrid) 7 a 9 de febrero de 1997. Póster.*
- **Leal Hernández, M.;** Abellán, J.; García Sánchez, F.A.; Carbonell, L.; Candela, M.V.; Meseguer, R. Vez, M.D.; Martínez Selva, J.M. *Reactividad Cardiovascular ante el estrés en mujeres menopáusicas con y sin sofocos. 2ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión / LELHA. Barcelona 5 a 8 de marzo de 1997. Póster. Premio póster en clínica de la reunión 1997.*
- **Leal Hernández, M.;** García Sánchez, F.A.; Martínez Selva, J.M.; Abellán, J.; Candela, M.V.; Meseguer, R. Carbonell, L. *Cardiovascular and electrodermal reactivity to physical and social stress in menopausal women with and without hot flashes. 37th meeting of the Society for Psychophysiological Research. Massachusetts (USA), October 15-19, 1997. Póster.*
- **Leal Hernández, M.;** Abellán, J.; García Sánchez, F.A.; Martínez Selva, J.M.; Meseguer, R.; Candela, M.V. *Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo sobre la respuesta electrodérmica ante el estrés en mujeres*

*menopáusicas. X Congreso de la Sociedad Murciana de Medicina Familiar y Comunitaria. La Unión 6 a 8 de noviembre de 1997. Comunicación Oral.*

- **Leal Hernández, M.;** Abellán, J.; Carbonell, L.; Díaz, J.; Canteras, M.; García Sánchez, F.A.; Martínez Selva, J.M. *Los sofocos: ¿Punto clave para la indicación de Tratamiento Hormonal Sustitutivo? 3ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión /LELHA. Madrid 4 a 7 de marzo de 1998. Póster. Premiada con la IV Beca Vita de Hipertensión en Atención Primaria.*
- **Leal Hernández, M.;** Carbonell, L.; Abellán, J.; Díaz, J.; Canteras, M.; García Sánchez, F.A.; Martínez Selva, J.M. *Efecto del Ttº Hormonal sustitutivo sobre la actividad endotelial y antioxidante en mujeres menopáusicas con y sin sofocos. 3ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión /LELHA. Madrid 4 a 7 de marzo de 1998. Comunicación Oral.*
- **Leal Hernández, M.;** Carbonell, L.; Abellán, J.; Díaz, J.; Canteras, M.; García Sánchez, F.A.; Martínez Selva, J.M. *Presión arterial en menopáusicas con y sin sofocos: ¿Relacionada con el nivel de actividad endotelial y antioxidante?. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Granada 13 al 16 de octubre de 1998. Comunicación Oral.*

## Efectos de un programa de ejercicio físico sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida en la posmenopausia.

### Hipótesis

El ejercicio físico:

- 1º. Aporta beneficios sobre el RCV, incluso con un RCV bajo.
- 2º. Disminuye el RCV con independencia del medio en el que se desarrolle.



- 3º. Mejora la calidad de vida.
- 4º. Comparable e independiente del medio (acuático-terrestre).

## Material y métodos

### Distribución de los grupos:

- Grupo control: 23 mujeres.



- Grupo experimental: 40 mujeres.
- Intervención con EF terrestre: 21 mujeres.



- Intervención con EF acuático: 19 mujeres.



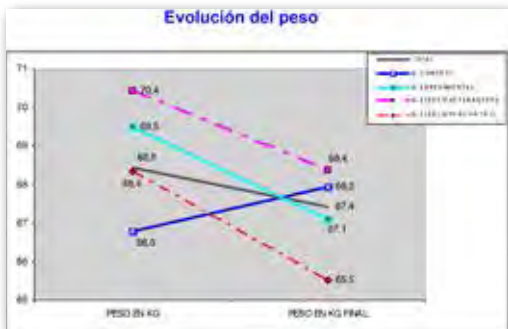
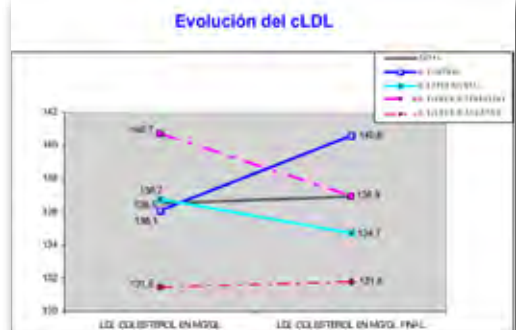
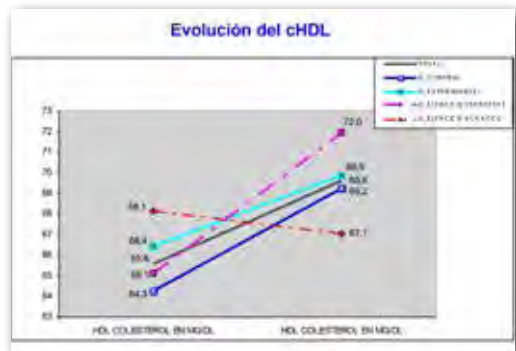
### Intervención:

- Recomendaciones dietéticas para disminuir el RCV.



- Programa de ejercicio físico estructurado y progresivo, impartido por monitores adiestrados, diseñado y supervisado por personal del CAFD de la UCAM.







## Publicaciones derivadas de esta línea

- Saucedo Rodrigo, P.; Abellán Alemán, J.; Gómez Jara, P.; Leal Hernández, M.; Ortega Toro, E.; Colado Sánchez, J.C.; Sainz de Baranda Andújar, P. *Efectos de un programa de ejercicio de fuerza-resistencia sobre los factores de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas de bajo riesgo cardiovascular. Estudio Clíderica. Atención Primaria* 2008; 40(7):351-6. Artículo Original.
- Saucedo, P.; Abellán, J.; Gómez, P.; Leal Hernández, M.; Ortega, E.; Colado, J.C.; Sainz de Baranda, P. *Efectos de un programa de ejercicio físico sobre la calidad de vida en la postmenopausia. Archivos de Medicina Familiar* 2009; 11:3-10. Artículo Original.

## Valoración del control de los factores de riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas obesas tras el seguimiento de un programa estructurado de educación dietética y ejercicio físico. (Programa SÍSIFO)

- **Objetivo:** Evaluar la influencia de un programa de ejercicio físico específico sobre el riesgo cardiovascular, la calidad de vida y hábitos alimentarios en las mujeres me-

nopáusicas.

- **Material y método:** Estudio de intervención pre-post sin grupo control, prospectivo, de tres meses de duración. Se incluyen 66 mujeres menopáusicas. La intervención realizada consistió en un programa estructurado de dieta y ejercicio físico. Las determinaciones realizadas consistieron en los parámetros bioquímicos, antropométricos, dietéticos y de calidad de vida, antes y a los tres meses de la intervención.

## Resultados

- Tras el de intervención se produce una disminución en el peso ( $4,4 \pm 2,3$  kg) y el IMC ( $1,83 \pm 0,84$  KG/M<sup>2</sup>) ( $P < 0,05$ ).
- También se aprecia un descenso de la PAS ( $P < 0,05$ ). La glucemia basal desciende  $13,75 \pm 11,12$  mg/dl y la HbA1c desciende un  $0,19 \pm 0,12$ , ambos con  $P < 0,05$ .
- El perfil lipídico sigue un comportamiento similar, destacando una disminución de  $8 \pm 6,2$  mg/dl en los valores de LDL colesterol ( $P < 0,05$ ).
- La puntuación obtenida en el riesgo cardiovascular medido mediante las tablas Framingham disminuye en un 3% tras la intervención ( $P < 0,05$ ).
- Respecto a la calidad de vida se produce una mejoría significativa en todas las áreas analizadas.

VARIABLE	INICIAL (n=66)	FINAL (n=62)	Diferencia (intervalos)	P
PESO (Kg)	64,5 (± 10)	60 (± 11)	-4,4 (± 2,3)	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	35 (± 3,5)	33 (± 4)	-1,83 (± 0,84)	<0,001
PAS (mm Hg)	130 (± 17,3)	124 (± 12)	-5,11 (± 2,31)	0,009
PAI (mm Hg)	82 (± 0,2)	80 (± 0,2)	-2,01 (± 1,4)	0,07

IMC: Índice de masa corporal.

Evolución de las variables bioquímicas en las mujeres estudiadas

VARIABLE	INICIAL (n=100)	1 año (n=100)	Diferencia (n=100)	P
GLUCOSA (mg/dl)	102 (n 27.0)	95.4 (n 10)	-6.66 (n 14.0)	<0.001
HDL-C (mg/dl)	55.9 (n 9.1)	55.4 (n 8.2)	-0.5 (n 4.1)	<0.001
Colectano total (mg/dl)	171 (n 30)	166 (n 27)	-5 (n 12.1)	<0.001
c-LDL (mg/dl)	176 (n 31.7)	179 (n 28.3)	3 (n 9.2)	0.009
c-FER (mg/dl)	38 (n 12.5)	39 (n 12)	1 (n 1.8)	0.003
Triglicéridos (mg/dl)	129 (n 30)	119 (n 42.9)	-10 (n 12.4)	0.009

Evolución la calidad de vida en las mujeres estudiadas

VARIABLE	INICIAL (n=100)	1 año (n=100)	DC (n=100)	P
SÍNTOMAS VASOMOTORES	10 (n 7.5)	1 (n 0.6)	-2.27 (n 2.00)	<0.001
SÍNTOMAS PSICOMOTORES	22 (n 17)	13 (n 8)	-8.8 (n 7.6)	<0.001
SÍNTOMAS FÍSICOS	67 (n 32)	41 (n 26)	-26.7 (n 14.2)	<0.001
SÍNTOMAS SEXUALES	12 (n 6)	12 (n 5.5)	-2.3 (n 1.4)	<0.001

## Publicaciones derivadas de esta línea

- García, Z.M.; Montoro, S.; **Leal Hernández, M.**; Abellán, J. Valoración del control de los factores de riesgo cardiovascular en menopáusicas obesas tras el seguimiento de un programa estructurado de educación dietética y ejercicio físico. (Programa SÍSIFO). Hipertensión y Riesgo Vascular 2016; 33:101-110. Artículo Original.
- García, Z.M.; Soto, M.; Aguilera, B.; Martínez, J.J.; Hernández, M.; Soto, R.M.; **Leal Hernández, M.** Valoración del control de los factores de riesgo cardiovascular en menopáusicas obesas tras el seguimiento de un programa estructurado de educación dietética y ejercicio físico. (Programa SÍSIFO). 20ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión/Liga española para la lucha

contra la hipertensión arterial, celebrada en Oviedo del 11 al 13 de marzo de 2015. Póster.

## Otras publicaciones

- Tesis Doctoral: Perfil del Riesgo Cardiovascular en el Climaterio. Influencia del tratamiento hormonal sustitutivo. Carmen Alfonso Cano. 2001.
- Redondo Romero, L.M.; López Rojo, S.M.; Fructuoso Miralles, C.; Martínez León, A.; **Leal Hernández, M.**; Alfonso Cano, C.; Abellán Alemán, J. Perfil de riesgo cardiovascular en el climaterio. Salud Rural 2008; 25(13):17-26. Sección diagnóstico y tratamiento.
- Checa, M.R.; Ortiz, C.; **Leal Hernández, M.**; Abellán, J. Implicaciones de la progesterona en las reacciones vasomotoras de la menopausia y su relación con el riesgo cardiovascular. Medicina Clínica 201; 129:255. Cartas al Director.
- Checa, M.R.; Ortiz, C.; Balanza, S.; Belmonte, M.A.; Abellán Huerta, J.; Sánchez, M.J.; Iglesias, D.; Saucedo, P.; **Leal Hernández, M.**; Abellán Alemán, J. Síntomas vasomotores y riesgo cardiovascular. 17ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión/Liga española para la lucha contra la hipertensión arterial, celebrada en Madrid del 7 al 9 de marzo de 2012. Póster.
- Checa, M.R.; Ortiz, C.; Lozano, M.; Belmonte, M.A.; Abellán Huerta, J.; Sánchez, M.J.; **Leal Hernández, M.**; Abellán Alemán, J. Implicación de la progesterona en las reacciones vasomotoras como factor de riesgo cardiovascular en la menopausia. Congreso de la Sociedad Española de Cardiología "SEC", celebrado en Sevilla del 18 al 20 de octubre de 2012. Póster.
- Lozano, M.; Madrid, J.; Martínez-Nicolás, A.; Abellán-Huerta, J.; García-Soto, Z.; Alfonso, C.; Gómez, P.; Gómez, J.; **Leal Hernández, M.**; Abellán Alemán, J.

*Circadian ambulatory monitoring of temperature, activities and position in menopausal women with or without hot flashes.* 24<sup>TH</sup> European Meeting on Hypertension (Atenas 14-16 June 2014). Póster.

- Lozano, M.; Madrid, J.; Martínez-Nicolás, A.; Abellán-Huerta, J.; García-Soto, Z.; Alfonso, C.; Gómez, P.; Gómez, J.; **Leal Hernández, M.**; Abellán Alemán, J. *Análisis del ritmo circadiano de la temperatura, actividad y posición en mujeres menopáusicas.* XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Murcia, 19 a 21 de noviembre de 2014. Póster.
- Cordovilla, A.M.; García, Z.M.; Santos, I.M.; Mroz, J.; Pedregosa, J.; Albaladejo, M.D.; Ariza, C.; **Leal Hernández, M.**; Abellán Alemán, J. *Consumo de brotes de brócoli y factores de riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas y obesas.* 21<sup>a</sup> Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión/Liga española para la lucha contra la hipertensión arterial, celebrada en Valencia del 9 al 11 de marzo de 2016. Póster y oral.



## *Mesa Redonda*

# **'Gestación subrogada: aspectos éticos, médicos y jurídicos'**

9 de octubre de 2018

### **Ponentes**

**Prof. D. Mariano Paternoster**

Director Médico de la Sección Forense del Policlínico Universitario  
Federico II de Nápoles y Profesor e Investigador en Medicina Legal  
en la Facultad de Medicina de Nápoles

**Prof. D. Juan Antonio Fernández Campos**

Profesor Titular de Derecho Civil y miembro del Centro de Estudios en Bioderecho  
de la Universidad de Murcia

### **Modera**

**Prof. D. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz**

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

### **Presentación y bienvenida**

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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

## Gestación subrogada: aspectos éticos, médicos y jurídicos

La maternidad o gestación subrogada es uno de los temas bioéticos de mayor controversia actual con un destacado impacto en todos los planos de la vida humana.

Mediante su práctica se disocia la gestación de la maternidad, estableciéndose una distinción entre la madre legal y la biológica. Aunque los primeros casos tuvieron lugar hace más de cuarenta años, durante mucho tiempo tuvo un alcance limitado. En los últimos quince años la práctica se ha extendido y, surgen problemas sobre la filiación y también en el ámbito del derecho internacional, cuando se acude a otros países para su realización. Los medios de comunicación se han venido haciendo eco de muchas informaciones que han atraído la atención de la opinión pública. En España, en el momento actual se ha suscitado un importante debate acerca de si se debería prohibir o permitir la maternidad subrogada y, en este último caso, en qué términos debería regularse. Nuestra legislación, junto a la de otros muchos países de nuestro entorno ha rechazado de forma continuada esta práctica. Sin embargo, la experiencia de los últimos años, ha demostrado que la norma vigente no resulta suficientemente efectiva para alcanzar el objetivo que persigue: la nulidad de los contratos de maternidad subrogada. Aprovechando las leyes permisivas de algunos países, ciudadanos españoles llevan a cabo este tipo de contratos en el extranjero y, a continuación, logran inscribir la filiación de los recién



Participantes de la mesa redonda sobre Gestación subrogada.

nacidos obtenidos por esta vía en el Registro Civil de España. En el momento actual se ha abierto un importante debate acerca de si se debería mantener la prohibición o permitir la maternidad subrogada y, en este último caso, en qué términos debería regularse. Se plantean, por tanto, importantes interrogantes sociales sobre la decisión de la mujer, éticos y legales que van a ser tratados en esta sesión científica.

### Ponencias

- *La Maternidad subrogada desde la perspectiva del Consejo de Europa. ABSTRACT.*  
Prof. D. Mariano Paternoster.
- *La gestación por sustitución: su régimen jurídico en España.*  
Prof. D. Juan Antonio Fernández Campos.



# La Maternidad subrogada desde la perspectiva del Consejo de Europa ABSTRACT

✿ Mariano Paternoster ✿

Director Médico de la Sección Forense del Policlínico Universitario Federico II de Nápoles y Profesor e Investigador en Medicina Legal en la Facultad de Medicina de Nápoles

La conciencia de la dimensión bio-económica de la maternidad subrogada y la expansión del mercado del turismo procreativo han despertado las reacciones de algunas instituciones europeas.

El documento “*A comparative study on the regime of surrogacy in EU Member States*” por la Dirección General de Políticas Internas del “Parlamento Europeo”, aprobado en mayo de 2013, denunció la ausencia de específicas normas de derecho internacional privado aplicables a la maternidad subrogada transfronteriza.

Los documentos por la Conferencia de la Haya sobre Derecho Internacional Privado (como, por ejemplo, el documento “*The Parentage / Surrogacy Project: an updating note*” aprobado el febrero de 2015) se posicionó a favor de crear un marco de actuación multilateral, para favorecer así el reconocimiento de los efectos que generan los acuerdos de subrogación y evitar utilizar a la mujer como un mero objeto.

El Parlamento Europeo, en ocasión del “*Informe anual sobre los derechos humanos y la democracia en el mundo en 2014 y sobre la política de la Unión Europea*”, aprobado en diciembre de 2015, condenó expresamente a «la práctica de subrogación», denunciando «la explotación reproductiva y el uso del cuerpo humano para un retorno económico o de otro tipo, en particular en el caso de mujeres vulnerables en los países en desarrollo».

En marzo de 2016, la Comisión de Asuntos Sociales, Salud y Desarrollo Sostenible de la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa (APCE) se reunió para discutir una propuesta de resolución que se remonta al 2014 titulada “*Human Rights and ethical issues related to surrogacy*”.

Según la moción, la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa debería haber considerado la posibilidad de disciplinar el asunto, a fin de garantizar el respeto de los derechos humanos en juego, dado el número creciente de acuerdos de subrogación concluidos internacionalmente.

La propuesta de resolución fue rechazada.

El septiembre de 2016, por segunda vez, la APCE rechazó una resolución sobre la subrogación titulada “*Children’s rights related to surrogacy*”. Sin embargo, el comité aprobó proponer el proyecto de recomendación “*Directrices europeas para salvaguardar los derechos de los niños en relación con los acuerdos de subrogación*”.

La decisión de la Comisión probablemente se debió al temor de que un marco legal sobre la subrogación terminaría legitimando una práctica moralmente hostil y no tolerada e imponer una norma ética única a la cual todos los Estados, incluso aquellos en los que está vigente una prohibición de la subrogación, de alguna manera deberían conformarse.

Sin embargo la ausencia de una disciplina

jurídica orgánica del fenómeno, tanto a nivel nacional como a nivel europeo, se está cristalizando en la práctica de delegar a la jurisprudencia la tarea de resolver las cuestiones legales en las hipótesis de alquiler del útero y de maternidad subrogada auténtica, como, por ejemplo, la validez de los acuerdos de sustitución, la atribución de la maternidad y las suscripciones al Registro Civil de los niños nacidos en el extranjero por parte de madres de alquiler.

*10ª Sesión del Ciclo de Investigadores Región de Murcia:  
Mesa Redonda*

**'IMIB-Arrixaca  
(Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria)  
¿Qué es y hacia dónde va?'**

22 de noviembre de 2018

**Ponentes**

**D. Pablo Ramírez Romero**

Catedrático de Cirugía. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca  
Director del IMIB

**D. José Luis Alonso Romero**

Jefe de Servicio de Oncología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca  
Subdirector Científico Clínico del IMIB

**D. Pablo Pelegrín Vivancos**

Biólogo Molecular  
Subdirector Científico Básico del IMIB

**Modera**

**D. Pascual Parrilla Paricio**

Catedrático de Cirugía y Director Honorífico del IMIB  
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia

**Presentación y bienvenida**

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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



# IMIB-Arrixaca (Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria) ¿Qué es y hacia dónde va? Resumen



De izquierda a derecha: D. Pascual Parrilla Paricio, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D. Pablo Ramírez Romero

El Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca) fue el protagonista del 10<sup>a</sup> Ciclo de ‘Investigadores de la Región de Murcia’, que organizó la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia el pasado 22 de noviembre de 2018 en el salón de actos de su sede en Murcia. El entonces presidente de RAMEMUR, el Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, dio la bienvenida a los ponentes del ciclo titulado ‘IMIB-Arrixaca: ¿Qué es y hacia dónde va?’, que contó como moderador con D. Pascual Parrilla Paricio, catedrático emérito de Cirugía de la Universidad de Murcia, primer director del IMIB y Académico Numerario de la Real Academia de Medicina. El Prof. Parrilla introdujo el ciclo relatando los inicios del IMIB, que nació en 2011 con el propósito de situar a la investigación regional en la primera liga de la ciencia española. Tras un arduo proceso de más de tres años,

se consiguió que el IMIB fuese acreditado por el Instituto de Salud Carlos III como uno de los centros de referencia de la investigación biosanitaria nacional. El Dr. Parrilla quiso agradecer el esfuerzo y la implicación en dicho proceso tanto de los miembros de la primera junta de gobierno del IMIB como de los responsables de la Comunidad Autónoma y la Universidad de Murcia. Esa unión permitió el reconocimiento para la ciencia murciana.

A continuación, el actual director del IMIB, D. Pablo Ramírez Romero, impartió una ponencia titulada ‘Qué es el IMIB-Arrixaca’. El catedrático de Cirugía UMU, jefe de sección del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) y coordinador de Trasplantes de la Región de Murcia explicó a los presentes que el Instituto se ubica fundamentalmente en el HCUVA, situado en el Campus

de Ciencias de la Salud de la Universidad de Murcia, y al que también pertenecen grupos de investigación adscritos al resto de hospitales de la Región, al Centro de Hemodonación y a la Consejería de Salud. Está constituido por 870 personas (50,7% mujeres y 49,3% hombres). En total, cuenta con 47 líderes de grupo, 108 investigadores principales y 90 responsables de ensayos clínicos, organizados en siete áreas temáticas. Solo durante el año 2017 se publicaron 567 artículos científicos, el 34% de ellos en revistas de alto impacto, y se realizaron más de 200 ensayos clínicos y 92 tesis doctorales.

La siguiente ponencia, titulada '*Investigación Clínica de Calidad; ensayos clínicos en fases precoces*', corrió a cargo de D. José Luis Alonso Romero, subdirector científico clínico del IMIB y jefe de Oncología Médica del HCUVA, quien defendió el papel de los ensayos clínicos como el reto de la investigación clínica. Tras realizar un diagnóstico de la situación respecto a ensayos clínicos en la Región de Murcia y, más concretamente, de los grupos de investigación adscritos al IMIB, el Dr. Alonso abogó por mejorar los ratios de ensayos en fases iniciales y las tasas de reclutamiento de pacientes para ser más competitivos a la vez que captar más financiación para la investigación traslacional de parte de la industria farmacéutica.

D. Pablo Pelegrín Vivancos, biólogo molecular y subdirector científico básico del IMIB, cerró el ciclo con una exposición sobre '*Investigación Traslacional; importancia de la implicación de los médicos*'. El Dr. Pelegrín puso de manifiesto la relevancia de la coordinación entre los investigadores básicos y los clínicos en aras de mejorar tanto la calidad de vida de los pacientes como su supervivencia. Para ello empleó el caso de un ensayo funcional relativo a la respuesta inflamatoria en diagnósticos de sepsis abdominal.

## Ponencias

- *¿Qué es el IMIB-Arrixaca?*  
D. Pablo Ramírez Romero.
- *Investigación Clínica de Calidad; ensayos clínicos en fases precoces.*  
D. José Luis Alonso Romero.
- *Investigación traslacional; importancia de la implicación de los médicos.*  
D. Pablo Pelegrín Vivancos.

**11ª Sesión del Ciclo de Investigadores Región de Murcia:  
Mesa Redonda**

**'Grupo MiBioPath de la Cátedra de Microbiota  
humana y enfermedades infecciosas'**

28 de noviembre de 2018

**Ponentes**

**D. Vicente Navarro López**

Director de la Cátedra de Microbiota Humana  
y del grupo de Investigación MiBioPath  
de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM)

**D. Pedro Sánchez Pellicer**

Facultativo Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Universitario del Vinalopó

**D<sup>a</sup>. Beatriz Ruzafa Costas**

Licenciada en Farmacia. Doctorado en Ciencias de la Salud. Grupo MiBioPath. Cátedra de  
Microbiota Humana y Enfermedades Infecciosas. UCAM

**D<sup>a</sup>. María Ángeles Méndez Miralles**

Especialista en Neurología Hospital Universitario Vinalopó de Elche  
y miembro del grupo MiBioPath. UCAM

**Moderador**

**D. Vicente Navarro López**

Director de la Cátedra de Microbiota Humana  
y del grupo de Investigación MiBioPath  
de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (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 MiBioPath de la Cátedra de Microbiota Humana y Enfermedades Infecciosas



Participantes de la 11ª Sesión del Ciclo de Investigadores de la Región de Murcia, de izquierda a derecha: D. Ginés Madrid García, D<sup>a</sup>. María Ángeles Méndez Miralles, D. Vicente Navarro López, D<sup>a</sup>. Beatriz Ruzafa Costas y D. Pedro Sánchez Pellicer

### Ponencias

- *La Microbiota humana y su relación con la salud y la enfermedad.*  
Dr. D. Vicente Navarro López.
- *Estudio descriptivo de la microbiota intestinal de pacientes con infección de C. Difficile e individuos portadores asintomáticos de C. Difficile.*  
D. Pedro Sánchez Pellicer.
- *Uso de probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica.*  
D<sup>a</sup>. Beatriz Ruzafa Costas.
- *La microbiota como marcador predictor de la respuesta al tratamiento en la Esclerosis múltiple.*  
D<sup>a</sup>. María Ángeles Méndez Miralles.

# Presentación del Grupo MiBioPath

✿ **Vicente Navarro López** ✿

Director de la Cátedra de Microbiota Humana  
y del grupo de Investigación MiBioPath  
de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM)

La microbiota humana es el conjunto de microorganismos que conviven en contacto con el ser humano. Hasta hace pocos años y ya en pleno siglo XXI apenas conocíamos nada de ellos, pero con el desarrollo de las nuevas técnicas diagnósticas de secuenciación, hemos alcanzado a conocer la importancia de este "nuevo órgano" compuesto por los microorganismos en contacto con el ser vivo, sobre todo aquellos localizados en el tracto digestivo y en íntimo contacto con los linfocitos T.

El número de células bacterianas que conviven con nosotros es tan grande como el número de células que tiene un organismo humano, dato que avala la revelación y papel que puede tener la microbiota. El desarrollo de esta microbiota empieza en el nacimiento y se consolida en los siguientes años de vida. Actualmente sabemos que existen un número importante de patologías asociadas a esta microbiota como por ejemplo la *celiaquía*, la *enfermedad de Crohn* y la *dermatitis atópica* entre otras. Nuestro grupo de investigación MiBioPath, fundado en la Universidad Católica San Antonio de Murcia en colaboración con el Hospital Universitario Vinalopó de Elche y el Parque Científico de Alicante, ha demostrado la existencia de un eje entero-cutáneo y la influencia de la microbiota intestinal sobre algunas enfermedades cutáneas. También hemos desarrollado estudios en patología

neurológica y patología infecciosa con datos concluyentes sobre el papel de la microbiota intestinal en la Esclerosis Múltiple y sobre la aparición de resistencias a antimicrobianos. El futuro conocimiento de los mecanismos de acción de los microorganismos en alguna de estas enfermedades, provocará sin dudas un gran interés en el uso de probióticos y otros moduladores de la microbiota intestinal para fomentar con ello la mejora de la enfermedad.

La sociedad aún desconoce que en nuestros intestinos se halla un mundo microscópico viviente, que recibe el nombre de microbiota intestinal. Los cien billones de bacterias que componen esta comunidad viva forman juntas lo que hoy en día es considerado por los expertos como un "nuevo órgano" cuyas funciones específicas son claves en el mantenimiento de nuestra buena salud.

El desarrollo de la microbiota empieza tras el nacimiento, ya que todos nacemos estériles. Esto significa que la composición de la microbiota está muy influenciada por factores externos, incluyendo las condiciones de nacimiento, la dieta, el entorno o el uso de antibióticos. La microbiota intestinal desempeña 2 funciones vitales: ayudar a regular el suministro de energía y protegernos de "intrusos" (virus y bacterias que generan enfermedades). ¡70% de nuestras células inmunes y más de 100 millones de neuronas conectadas con el cerebro viven en nuestro intestino!

La gran comunidad que compone nuestra microbiota intestinal incluye, como mínimo, 1.000 tipos de bacterias, de 1,5 a 2kg de peso. También comprende más de 3,3 millones de genes, lo que supone ¡150 veces más que en el genoma humano! La investigación científica sobre la microbiota intestinal está en auge, y expertos de diferentes disciplinas trabajan conjuntamente para mejorar los conocimientos sobre este órgano vital.

Sin lugar a dudas estamos viviendo uno de los hitos más importantes en el mundo de la medicina desde la existencia de esta ciencia y que va a marcar el futuro inmediato de los avances en diagnóstico y tratamientos de las enfermedades con nuevas dianas terapéuticas hasta ahora desconocidas e impensables. Nuevos descubrimientos ayudarán a la comunidad científica a comprender mejor el funcionamiento de la microbiota intestinal y su influencia en la salud y la enfermedad.

# Estudio descriptivo de la microbiota intestinal de pacientes con infección de *C. Difficile* e individuos portadores de *C. Difficile*

✿ Pedro Sánchez Pellicer ✿

Facultativo Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Universitario del Vinalopó

✿ Vicente Navarro López ✿

Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vinalopó de Elche  
y Director de la Cátedra Microbiota Humana y del grupo MiBioPath.  
Universidad Católica San Antonio de Murcia

## Introducción: Importancia de la infección de *Clostridium Difficile*

*Clostridium Difficile* presenta como características principales que se trata de Bacilos Gram positivos, anaerobios estrictos y formadores de esporas. Filogenéticamente se engloba dentro del *Phylum Firmicutes*, Clase Clostridia, Familia Peptostreptococcaceae y Género Clostridium, aunque algunos autores lo sitúan en géneros de nueva creación como Peptoclostridium o Clostridioides.

El tipo de manifestaciones clínicas que va a producir la CDI (*C. Difficile Infection*) van a depender del mismo microorganismo en cuanto a sus factores de virulencia de la cepa causal, y del mismo paciente en cuanto a su estado inmune, comorbilidades asociadas y edad. Es por ello que la CDI abarca desde manifestaciones clínicas leves, como una diarrea moderada, hasta complicaciones más graves como colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico e incluso muerte.

Los factores de riesgo que presenta la CDI son la edad avanzada, una mayor severidad de la enfermedad de base que provoca la hospitalización, la presencia de comorbilidades

y la duración del proceso hospitalario. Esto último supone una mayor probabilidad de exposición a las esporas *C. Difficile* y una mayor probabilidad de administración antibiótica.

Con respecto a los antibióticos decir que suponen un elevado riesgo la administración de Cefalosporinas 3ª y 4ª generación, Carbapenems, Fluorquinolonas y Clindamicina. El riesgo comienza al inicio mismo de tratamiento y se prolonga durante 3 meses, aunque existe un mayor riesgo durante el primer mes. El efecto desencadenante es que produce una disbiosis de larga duración que supone una pérdida de la Resistencia a la Colonización, es decir, una pérdida de los mecanismos mediante los cuales una microbiota intestinal sana y diversa inhibe la colonización de *C. Difficile*.

*C. Difficile* es un microorganismo con una gran diversidad genética. Podemos afirmar que existen más de 600 Ribotipos o cepas circulantes. Esto conlleva que estos subtipos presente características de virulencia, transmisibilidad y especificidad de hospedador muy diferentes. La producción de toxinas TcdA y TcdB es el mayor factor de virulencia, aunque existen otros como la formación de esporas, Proteínas de Superficie Celular, fim-

brias, flagelos, Proteínas de Choque Térmico, Proteína Fijadora a Fibronectina, etc. Existe una heterogeneidad en los genes codificantes de las toxinas que implica que existan cepas con diferente especificidad y actividad, y que existan cepas no toxigénicas con una ausencia en los genes codificantes.

Un hecho importante es que algunos individuos no desarrollan nunca clínica evidenciándose la presencia de *C. Difficile* en heces. Esto supone un estado de colonización o de portador asintomático. Es remarcable que la colonización por una cepa no toxigénica supone colonización y no infección siempre, ya que la clínica solo se debe a la producción de toxinas. El aspecto clave es la implicación clínica que va a suponer la colonización por *C. Difficile*. En primer lugar los portadores asintomáticos de cepas toxigénicas suponen un potencial reservorio de transmisibilidad de la enfermedad, ya que emiten esporas infectantes en heces. El segundo aspecto clave es si la colonización supone un riesgo a desarrollar CDI o si por el contrario supone protección frente a desarrollar CDI, ya que la CDI implica una respuesta humoral con formación de anticuerpos anti TcdA y TcdB.

## Papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la CDI

El metabolismo de *C. Difficile* en el contexto de la microbiota intestinal está íntegramente relacionado con la patogénesis de la CDI. La patogénesis de la CDI involucra 4 mecanismos: el metabolismo de los ácidos biliares, la competición por los nutrientes con otros grupos de bacterias, la síntesis de antibacterianos peptídicos y la interrelación Sistema Inmune-Microbiota Intestinal. Una microbiota intestinal intacta es capaz de impedir la colonización, germinación y toxicidad de *C. Difficile*, mientras que una disbacteriosis con pérdida de riqueza y diversidad implica una alteración de estos mecanismos.

Según las evidencias actuales el metaboli-

smo intestinal de los ácidos biliares podría ser el más determinante o influyente. Los ácidos biliares primarios son las sustancias germinantes principales de las esporas de *C. Difficile*. Son biotransformados a ácidos biliares secundarios mediante enzimas secretados por la microbiota intestinal de manera específica. Una depleción de grupos de bacterias con dotación enzimática para generar ácidos biliares secundarios supondría pues una pérdida de Resistencia a la Colonización. El enzima clave es la BaiCD (Bile-acid-7-dehydroxylase) presente solo en un 0.025% microbiota Intestinal normal y presente en escasos géneros como *Clostridium Scindens*, *Eubacterium* o *Blautia*.

En estudios donde se ha comparado la microbiota intestinal en pacientes con CDI y controles sanos o donde se ha visto la dinámica de recambio de la microbiota intestinal antes y después a un trasplante fecal en pacientes con CDI, se han evidenciado ciertas alteraciones en la composición. Existe una pérdida de diversidad y riqueza en estos pacientes, así como una disminución de los *Phylum Bacteroidetes* y *Firmicutes* (Estos *Phylum* presentan gran cantidad de grupos de bacterias beneficiosas), así como un aumento del *Phylum Proteobacteria* (Potencialmente patógenos oportunistas). A nivel de Familia observamos una pérdida de *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*, que son grupos productores de ácido butírico, el cual es un producto de fermentación bacteriano con efecto antiinflamatorio.

## Microbiota intestinal en individuos colonizados portadores asintomáticos de *C. Difficile*

Investigar en profundidad cual es el patrón de disrupción de la microbiota Intestinal en casos de CDI y Colonización nos ayudaría a entender los mecanismos subyacentes, encontrar grupos de bacterias predisponen-

tes o protectores y diseñar nuevas terapias moduladoras con bacterias probióticas más enfocadas y precisas. La mejor forma de caracterizar estos procesos sería mediante estudios prospectivos antes y después de una CDI/colonización, pero esto es poco práctico y muy costoso en el tiempo. Es por ello que la alternativa es la comparación de dos o más cohortes de individuos.

La inclusión de portadores asintomáticos de *C. Difficile* en estudios de comparación de cohortes es probable que aporte información sobre susceptibilidad o protección frente a CDI. Existen muy pocos trabajos al respecto (Rea y col, 2012; Zhang y col, 2015) con resultados variados. La hipótesis que manejamos es que la presencia o no de escasos grupos bacterias son los que impiden la transición desde un estado de portador asintomático a CDI, o bien existen factores dependientes del paciente como el estado inmune que impedirían tal hecho.

Es por todo esto que el estudio diseñado en conjunto con el Dr. Vicente Navarro tiene como objetivo la comparación de la microbiota intestinal de pacientes con CDI y pacientes portadores asintomáticos de *C. Difficile*. Este enfoque permitirá aportar información relevante sobre la susceptibilidad o protección frente al desarrollo de CDI desde el estado de portador. De esta manera, tenemos 3 grupos de pacientes: 15 pacientes con CDI, 15 individuos portadores asintomáticos y 15 controles sanos. Además, de un subgrupo de 4 pacientes CDI y 4 portadores asintomáticos realizaremos la determinación del ribotipo y el toxinotipo, puesto que la presencia de una cepa más virulenta con ventajas en cuanto germinación, esporulación y patogenicidad puede tener más posibilidades de causar CDI que de colonización asintomática.

Actualmente estamos en la fase de análisis de resultados. Para ello realizamos un estudio de la Diversidad y Riqueza mediante Índices de Alfa Diversidad, como el de Shannon, Simpson, CHAO1 y Estimador ACE y vemos diferencias estadísticamente significativas

entre grupos mediante test no paramétricos como el de Wilcoxon. También observamos la Beta Diversidad mediante índices como de Sorensen o Jaccard. También realizamos análisis de agrupamiento como el análisis principal de componentes (PCoA) o el análisis Uni-Frac, para valorar diferencias estructurales y por último se valoran las diferencias en cuanto a abundancias relativas en la composición.





# Uso de probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica

✿ Beatriz Ruzafa Costas ✿

Licenciada en Farmacia. Doctorado en Ciencias de la Salud. Grupo MiBioPath. Cátedra de Microbiota Humana y Enfermedades Infecciosas. UCAM

✿ Vicente Navarro López ✿

Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vinalopó de Elche y Director de la Cátedra Microbiota Humana y del grupo MiBioPath. Universidad Católica San Antonio de Murcia

La dermatitis atópica (DA) es un desorden alérgico multifactorial, común, recurrente y crónico de la piel. Se caracteriza por prurito intenso, inflamación, alteración de la función de la barrera cutánea y por cursar con brotes intermitentes.

La prevalencia de la DA es de entre el 3 y el 10% en adultos y más del 20% en niños. Habitualmente, se produce junto con otras enfermedades, como asma, rinitis alérgica o sinusitis crónica.

El tratamiento para la DA se basa principalmente en los corticosteroides tópicos, pero a largo plazo tienen una eficacia limitada y su uso crónico aumenta la prevalencia de efectos secundarios. Para DA de mayor gravedad, disponemos de drogas sistémicas que, aunque son más efectivas, producen efectos tóxicos considerables y, además, el riesgo de efecto rebote tras el tratamiento es elevado.

El origen de la DA es multifactorial. Los factores que influyen tanto en su inicio como en su evolución son:

- Disrupción de la barrera cutánea
- Infecciones bacterianas
- Activación de vías inflamatorias

- Alteraciones de la microbiota intestinal
- Herencia genética

Para cuantificar la gravedad de las lesiones que produce se utiliza el Índice SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*). Fue creado y validado por la *European Task Force on Atopic Dermatitis* y tiene en cuenta el área afectada (extensión), la gravedad de la lesión (intensidad) y los síntomas subjetivos (prurito y pérdida de sueño).

En los últimos años, numerosos estudios han analizado la potencial eficacia de los probióticos en la prevención y tratamiento de la DA.

Un probiótico es un preparado o producto que contiene microorganismos vivos que, cuando es administrado en cantidades adecuadas, confiere beneficios para la salud del huésped. En concreto para la DA, algunas cepas probióticas contribuyen a la regulación de reacciones alérgicas hipersensibles con la supresión de la respuesta mediada con Th2.

Es necesaria mayor evidencia científica para confirmar su eficacia y seguridad. Para ello, se diseñó un estudio clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas de duración. En el estudio se inclu-

yeron 50 pacientes de 4 a 17 años con DA de leve a moderada con un índice SCORAD de 20-40. Se utilizó un mix probiótico con tres cepas seleccionadas.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos según su sexo, edad y edad de inicio de la DA con un ratio 1:1. Todos los pacientes debían cumplir los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

El tratamiento probiótico constaba de *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 y *Lactobacillus casei* CECT 9104 en una concentración de  $5 \times 10^9$  ufc. Se seleccionaron por sus propiedades antiinflamatorias y su capacidad antioxidante. Los pacientes debían tomar una cápsula al día durante 12 semanas. Además, podían continuar con su tratamiento habitual dentro del estudio: corticosteroides tópicos de potencia media (metilprednisolona aceponato), antihistamínicos orales (desloratadina) y emolientes.

El estudio se desarrolló en 7 visitas, 4 presenciales y 3 de control telefónico. En las visitas se recogían todos los datos relativos al paciente en el Cuaderno de Recogida de Datos, incluyendo determinaciones analíticas de IL- 4, 5, 10 y 13 y una muestra de heces donde se analizó la microbiota intestinal.

Para empezar con el análisis de resultados, se comprobó que la aleatorización se había realizado de forma correcta estudiando la homogeneidad entre grupos. Ambos grupos fueron homogéneos para todas las variables iniciales.

La variable principal, el índice SCORAD, se redujo en un 77,1 % en el grupo probiótico frente a un 22,7 % en el grupo placebo. Siete niños en el grupo probiótico (28 %) redujeron su SCORAD hasta

un valor de 0, un efecto no descrito en ningún estudio clínico previo con probióticos.

Se observó una **reducción estadísticamente significativa** en la intensidad y la extensión del eczema, en los brotes y en el uso de corticosteroides en comparación con el grupo placebo. La variable de síntomas subjetivos también se redujo en un 75 %, aunque esta diferencia no fue significativa.

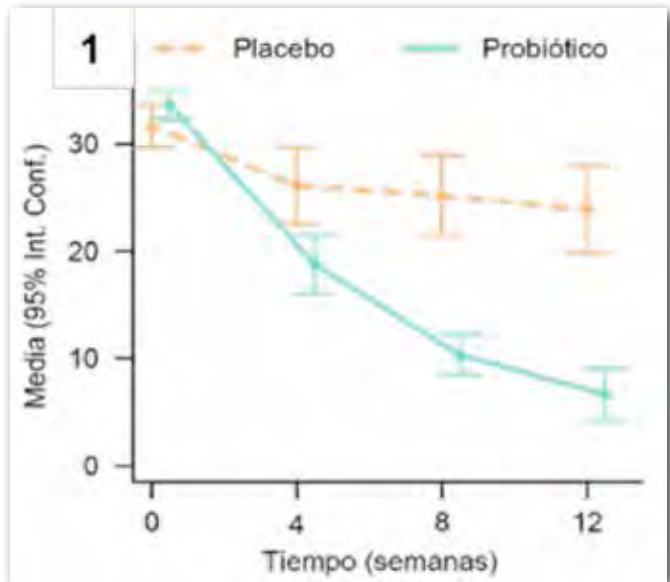


Figura 1. Disminución del SCORAD en los dos grupos durante las 12 semanas de tratamiento.

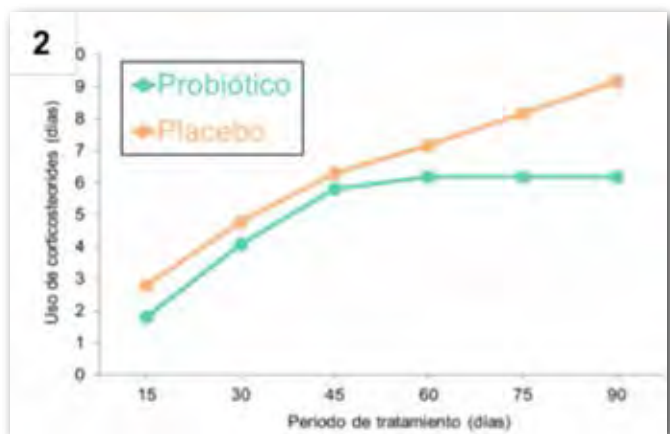


Figura 2. Número de días acumulados de uso de corticoides en ambos grupos.

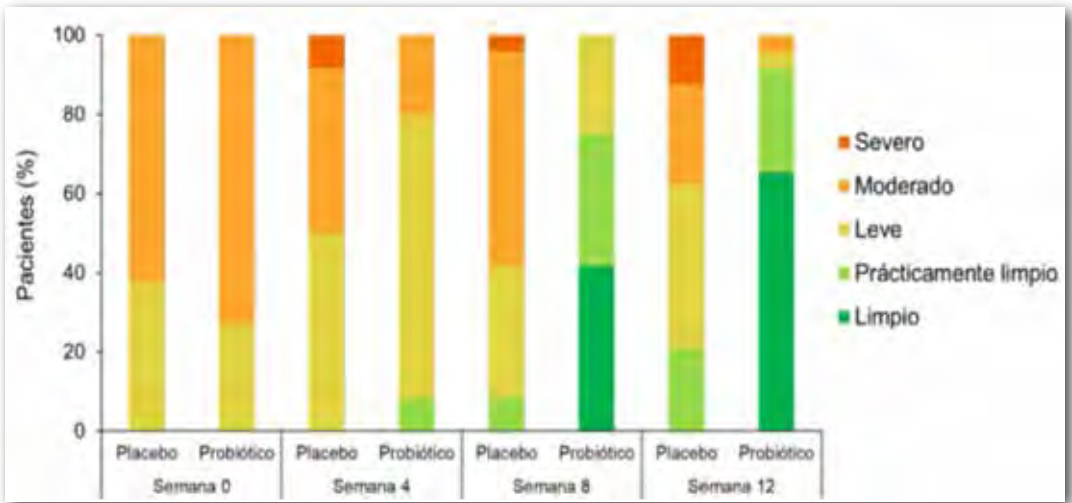


Figura 3. Evolución de la Impresión Clínica Global (ICG) en los dos grupos de tratamiento.

Así mismo, se produjo una mejora estadísticamente significativa de la ICG, donde el 91 % del grupo probiótico terminó el estudio en las categorías de limpia o prácticamente limpia, frente a solo un 21 % en el grupo placebo.

En el análisis de las muestras de heces de los pacientes, no se encontraron diferencias basales en la composición de la microbiota entre los grupos placebo y probiótico. Sin embargo, al compararlas con las de la población sana,

podemos afirmar que existe una **microbiota intestinal** característica de los niños con DA.

Al finalizar el estudio, alrededor del 55 % de los pacientes del grupo probiótico que se clasificaron como enterotipo 3 al inicio cambiaron a enterotipo 1.

Después del tratamiento probiótico, la composición de la microbiota intestinal se asemeja más a la de individuos sanos. Los

altos niveles de *Faecalobacterium* encontrados al inicio del estudio se redujeron a valores similares a la población sana después de las 12 semanas de intervención con probiótico.

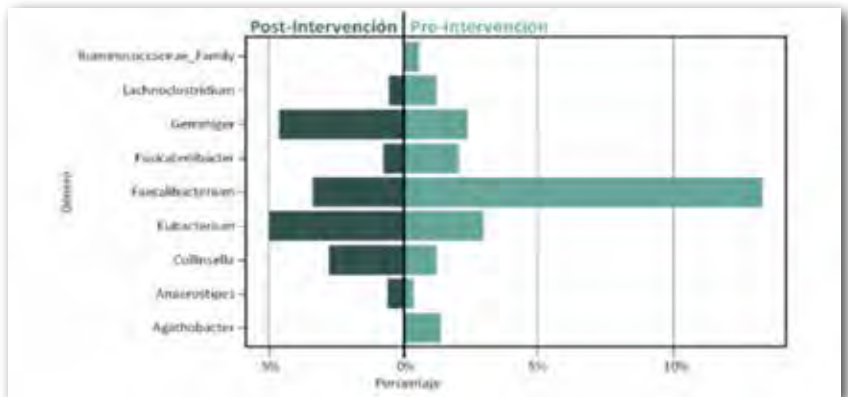


Figura 4. Composición de la microbiota intestinal antes y después de la intervención con probiótico.

No se asociaron efectos adversos relevantes al tratamiento ni al placebo, por lo que se confirma la seguridad del tratamiento.

El mix probiótico ha sido comercializado por Heel España, bajo el nombre de *Derma-veel PRO*.



# La microbiota como marcador predictor de la respuesta al tratamiento en la esclerosis múltiple

✿ M<sup>a</sup>. Ángeles Méndez Miralles ✿

Neuróloga del Hospital Universitario Vinalopó de Elche  
y miembro del Grupo MiBioPath. Universidad Católica San Antonio de Murcia

✿ Vicente Navarro López ✿

Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vinalopó de Elche  
y Director de la Cátedra Microbiota Humana y del grupo MiBioPath.  
Universidad Católica San Antonio de Murcia

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica de naturaleza inflamatoria y autoinmune que afecta al sistema nervioso central (SNC). La etiopatogenia consiste en fenómenos de desmielinización y degeneración axonal que afectan a la sustancia blanca en forma de lesiones que pueden afectar a diferentes áreas dentro del SNC (localización periventricular, yuxtacortical y subcortical en el parénquima cerebral, tronco del encéfalo, cerebelo, nervios ópticos y médula espinal). La distribución de las lesiones en las diferentes localizaciones típicas nos ayuda al diagnóstico de los pacientes utilizando los criterios diagnósticos de McDonald. La mayoría de pacientes (85%) tienen un curso remitente-recurrente en forma de brotes o recaídas. El resto son pacientes con enfermedad de curso progresivo desde el inicio, con o sin brotes.

Además de la desmielinización que acontece en las lesiones del SNC se produce la degeneración axonal que está presente desde los momentos iniciales de la enfermedad. Este daño axonal se relaciona con la progresión de la discapacidad de los pacientes.

La EM es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres (2:1) y a adultos jóvenes con un pico de incidencia entre los

20 y 40 años. La EM constituye la segunda causa de discapacidad en jóvenes después de los accidentes de tráfico.

Debido al impacto que tiene la enfermedad sobre la sociedad se han realizado numerosos esfuerzos en desarrollar nuevas terapias eficaces contra la EM. Sin embargo, a pesar de todos los tratamientos existentes hoy en día se sabe que, aunque el tratamiento activo y agresivo de la primera fase remitente recurrente tiene un impacto positivo en la evolución de los pacientes, a largo plazo el tiempo en el que los pacientes alcanzan un grado de discapacidad de 3 puntos en la escala EDSS no influye en la evolución y el tiempo que tardan los pacientes en alcanzar un grado de discapacidad de 6 puntos en la escala EDSS (necesidad de ayuda unilateral para la deambulación) siendo independiente de esta primera fase.

Por ello, se han realizado múltiples investigaciones para averiguar los factores etiológicos de la enfermedad. Se postula que la incidencia de EM está aumentando en las últimas décadas en los países desarrollados, no solo por la mejoría en las técnicas diagnósticas con el aumento del uso de la resonancia magnética y en la mejora de los criterios diagnósticos

umentando la sensibilidad diagnóstica. Se ha observado un incremento de la incidencia igual que ocurre en otras enfermedades autoinmunes, que en los países desarrollados se relaciona con los cambios en el estilo de vida occidentalizado. Se basa en la teoría de la higiene con una menor tasa de infecciones en la infancia y el crecimiento de los individuos en un ambiente más estéril. En los últimos años se ha postulado la microbiota intestinal como un probable factor etiológico. Existe una estrecha relación entre la microbiota intestinal y el sistema inmune del huésped.

Según los estudios realizados en el modelo animal de experimentación de la EM (encefalomielitis aguda experimental, EAE) se ha comprobado que la microbiota intestinal puede modular el sistema inmune debido a la capacidad de modulación de transcripción de genes del huésped y la producción de ácidos grasos de cadena corta que tienen actividad antimicrobiana, entre otras funciones.

El grupo de *Fillipo et al* detectó diferencias entre la microbiota de niños de países en desarrollo que tienen una dieta rica en fibra en la que predominan *Bacteroidetes* y tienen menos *Firmicutes* en comparación con los niños europeos que tienen más enterobacteriaceae (*Shigella*, *Escherichia*), más bacterias aeróbicas (*Staphylococcus aureus*) y tiene menos proporción de *Lactobacilli*, *Bifidobacterium* o *Bacteroides*.

A nivel experimental se realizó un estudio por Berer et al en el que se desarrollaron ratones cuyo intestino no estaba colonizado por bacterias (germ free, GF) y otros que estaban colonizados por microorganismos no patógenos (specific pathogen-free, SPF). Los primeros no desarrollaron la EAE tras la inmunización. Por el contrario el segundo grupo de ratones SPF si la desarrollaron. Se realizó entonces la colonización de ratones GF con bacterias no patógenas permitiendo el desarrollo de la EAE aunque con una menor severidad. Estos datos sugieren un papel modulador sobre el sistema inmune del huésped. También se realizó un experimento (Lee et al) en el que

se comprobó que hay un aumento de linfocitos T reguladores y un descenso de niveles de citoquinas proinflamatorias (IFN gamma, IL-17) en los ratones GF comparado con ratones SPF.

Se han hecho algunos experimentos intervinendo sobre la microbiota de los ratones. Ochoa-Repáraz et al trató con antibióticos orales a un grupo de ratones en los que detectó una reducción de la microbiota intestinal, menor severidad en los síntomas de EAE y mayor reducción de peso. Otro grupo, *Lavasan et al* aplicó un mix de 3 probióticos de la familia *Lactobacillus* descubriendo que al administrarlo se disminuía la severidad de EAE, había una menor producción de citoquinas proinflamatorias y un aumento de las antiinflamatorias comparado con la administración de solo un probiótico (*L. paracasei*).

El primer estudio de microbiota realizado en pacientes fue publicado en el año 2013 por el autor *Rumah et al*. En el estudio se aisló por primera vez *Clostridium perfringens* tipo B en una paciente en el debut de la EM. Estudiaron la toxina epsilon de *C. Perfringens* que tiene trofismo por la barrera hematoencefálica, postulándose como posible antígeno que desencadena la cascada inflamatoria de las lesiones iniciales de la EM.

En otro estudio se detectó que los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) inhiben el crecimiento de *C. perfringens in vitro* y de su toxina Epsilon, por lo que se ha propuesto que los FME tienen propiedades antimicrobianas y pueden alterar la microbiota intestinal.

Otro grupo de investigación *Miyake et al* encontró una moderada disbiosis en la microbiota de pacientes de EM con una reducción de especies pertenecientes a *Clostridia clusters XIVa* y *IV*, *Bacterioides*, *Faecalibacterium*, *prevotella* y *anaerostipes*, y un aumento de los géneros *bifidobacterium* y *streptococcus*. Sin embargo, no se encontró correlación con la actividad de la enfermedad ni con el tratamiento de los pacientes.

La disbiosis intestinal también ha sido es-

tudiada por el consorcio internacional MS Microbiome Study que publicó en el año 2016 un estudio en el que se demostró un aumento de especies *Methanobrevibacter* y *Akkermansia* y una disminución de especies *Butyrivibrio* en pacientes comparado con controles. Se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con FME (mayor abundancia de *Prevotella* y *Sutterella* y disminución de *Sarcina*) comparado con los pacientes sin tratamiento.

Hay un estudio de intervención publicado en la literatura (Tankou *et al*) en el que se administró un mix de probiótico (VSL3) en pacientes de EM que se componía de cuatro cepas de *Lactobacillus*, tres cepas de *Bifidobacterium* y una cepa *Streptococcus thermophilus*. Cuando se analizó la microbiota se detectó un aumento de especies *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium* tanto en pacientes como en controles. Tras interrumpir la administración del probiótico se reinstauró la situación basal de la microbiota intestinal de ambos grupos.

Nuestro grupo de investigación está estudiando la influencia de la microbiota en la evolución de la enfermedad. Nuestro objetivo es determinar un nuevo biomarcador de actividad de la esclerosis múltiple. En el año 2016 recogimos muestras de heces de 16 pacientes y analizamos la microbiota intestinal. Hemos realizado el seguimiento de los pacientes durante dos años analizando la aparición de nuevos brotes o recaídas clínicas, nuevas lesiones de sustancia blanca en resonancia magnética y aparición de progresión de la discapacidad sin relación a brotes. A los 2 años de seguimiento hemos vuelto a analizar la microbiota intestinal. También se han analizado las muestras de sujetos sanos controles que convivían con los pacientes compartiendo su misma dieta.

En este estudio evaluamos la disbiosis intestinal entre los pacientes, la modificación de la microbiota a lo largo del tiempo de evolución (si existe influencia del tratamiento de los pacientes), si la microbiota tiene relación con la actividad clínica y radiológica de la en-

fermedad. Y si se confirma, estaremos más cerca de plantear que determinados microorganismos se comportan como biomarcador de actividad o pronóstico de la enfermedad.

Como conclusiones destacaría que la microbiota intestinal tiene un probable papel en la etiopatogenia de la EM y que es preciso esclarecer si existe una relación entre las especies bacterianas y la actividad de la enfermedad. Se necesitan más estudios de intervención con probióticos como terapias adyuvantes en la esclerosis múltiple.





# Ciclos Temáticos



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

*Ciclo*

**'La medicina en la pintura'**

**Impartida**

**Profesor Dr. D. Vicente Vicente Ortega**  
Catedrático Jubilado de Anatomía Patológica.  
Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia

**Presentación y bienvenida**

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

## La medicina en la pintura

*1ª Sesión - 14 de febrero de 2018*



1ª Sesión del Ciclo 'La medicina en la pintura' impartida por D. Vicente Vicente Ortega

La Medicina y el Arte han transitado paralelamente a lo largo de la Historia. La Medicina, además de una ciencia, ha sido considerada un arte al ser empirismo

y “ojo clínico” o conocimiento de la realidad del paciente en su aspectos biológicos, psicológicos y sociales, es decir, experiencia y sentido común. Corresponde por tanto a la ciencia de la incertidumbre y al arte de la probabilidad, según Osler. Tradicionalmente el médico ha sido considerado artista en una doble vertiente: cuando practica bien su oficio viendo al enfermo como un todo y tratándolo de forma personal, y también como interesado en las bellas artes y la cultura. Este ciclo tiene como objetivo fundamental in-

tentar captar la “belleza” de la enfermedad a través de la interpretación de la patología representada en diversos cuadros. Objetivo apasionante, pues el intento de aventurar un diagnóstico basado exclusivamente, en el primero de los cuatro pilares de la exploración semiológica, es decir la inspección, supone un desafío “retórico” a una Medicina altamente tecnificada. Vamos a revisar el reflejo en la pintura de los médicos, hospitales, así como métodos y técnicas diagnósticas, y los grandes apartados de la patología: trastornos congénitos y hereditarios, metabólicos, vasculares, inflamatorios, neoplásicos, ambientales, dolor, terapias, etc.

## La Medicina en la pintura (EL DIAGNÓSTICO)

*2ª Sesión - 17 de abril de 2018*



2ª Sesión del Ciclo 'La medicina en la pintura (Diagnóstico)'. De izquierda a derecha: D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D. Vicente Vicente Ortega y D. Ginés Madrid García

# La Medicina en la pintura (PATOLOGÍA CONGÉNICA, GENÉTICA Y HEREDITARIA)

*3ª Sesión - 11 de junio de 2018*



*The adoration of the Christ Child  
Joest of Kalkar*



D. Vicente Vicente Ortega durante la 3ª Sesión  
del Ciclo 'La medicina en la pintura'



## La Medicina en la pintura (PATOLOGÍA METABÓLICA Y DEGENERATIVA)

4ª Sesión - 26 de septiembre de 2018

*Una familia*

Fernando Botero, 1989. Museo Botero



D. Vicente Vicente Ortega y D. Manuel Clavel-Sainz Nollar, durante la 4ª Sesión del Ciclo 'La medicina en la pintura'

## La Medicina en la pintura (PATOLOGÍA VASCULAR)

5ª Sesión - 7 de noviembre de 2018



Disposiciones contra la sífilis  
del Parlamento de París (1496)

Jean Fouquet

*Corte de Justicia del Rey*

*Carlos VII en Vendôme (1458)*

Miniatura del libro *Des cas des nobles  
hommes et femmes*, de Bocaccio

Bibliothèque Nationale, Paris



*La chiquita piconera*  
Julio Romero de Torres

## La Medicina en la pintura (PATOLOGÍA INFLAMATORIA)

*6ª Sesión - 12 de diciembre de 2018*



*Las Viejas*  
Goya, 1810-1812. Musée des Beaux-Arts



**Las Academias de Medicina y Cirugía,  
Farmacia y Ciencias Veterinarias  
de la Región de Murcia**

*Ciclo conmemorativo del 90º Aniversario  
del Descubrimiento de la Penicilina  
por Alexander Fleming*

**'Antibióticos Vs bacterias, amistades peligrosas.  
El tratamiento antibiótico en la encrucijada'**

**Bienvenida y presentación del Ciclo**

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**  
Academia de Medicina

**Excma. Sra. D<sup>a</sup>. Isabel Tovar**  
Academia de Farmacia

**Excmo. Sr. D. Cándido Gutiérrez**  
Academia de Ciencias Veterinarias

**22, 29 de mayo y 12 de junio de 2018**

## Antibióticos versus bacterias, amistades peligrosas. El tratamiento antibiótico en la encrucijada



Presidiendo 2ª sesión del ciclo y de izquierda a derecha: D<sup>a</sup>. Isabel Tovar, D. Cándido Gutiérrez, D. Manuel Clavel-Sainz y D. Arturo Anadón

El Ciclo, conmemorativo del 90º aniversario del descubrimiento de la Penicilina por parte de Alexander Fleming, tiene como objetivo debatir y reflexionar acerca del uso que hacemos de los antibióticos así como del futuro sombrío que se nos presenta si no somos capaces de cambiar los hábitos, maxime teniendo en cuenta que más de 35.000 personas con infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos mueren cada año, una cifra 30 veces superior a las muertes causadas por los accidentes de carretera, que en 2017 registró 1.200 fallecidos según la Dirección General de Tráfico. Son las conclusiones de los primeros datos del Registro Hospitalario de Pacientes afectados por resistencias bacterianas, un estudio epidemiológico pionero en España, donde hasta la fecha no existían datos fiables sobre el impacto clínico de las infecciones por bacterias multirresistentes (BMR). La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), junto con otras sociedades cientí-

ficas y asociaciones de pacientes, ha presentado este jueves en Madrid los resultados del estudio y ha alertado del «grave problema de salud» que supone para la población mundial la proliferación de bacterias multirresistentes causada por el mal uso de los antibióticos y que, según las previsiones, en 2050 causarán más muertes que el cáncer. Un escenario especialmente alarmante en España, el primer país del mundo en consumo de antibióticos. El estudio se ha llevado a cabo con los datos recabados durante una semana de 903 pacientes con este tipo de infecciones en 82 hospitales españoles. De ellos, uno de cada cinco (el 19,6%) falleció durante el primer mes del diagnóstico de la infección. Según ha explicado el doctor José Miguel Cisneros, presidente de SEIMC, de mantenerse estos datos, y extrapolando los resultados al resto de hospitales del país, el número de pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes será de 180.600 durante 2018 y el número de muertos será de 35.400. «España es el primer



país en consumo de antibióticos y el primero en resistencia a los mismos, un problema que la ONU considera como una de las mayores amenazas a la salud a nivel mundial, pero en los Presupuestos Generales del Estado no se dedica ni una sola línea a esta lucha», ha lamentado el experto, para recordar que las inversiones para luchar contra la cifra de muertos en carretera han logrado reducirla, por lo que demandan una financiación explícita para luchar contra esta amenaza que permita aumentar los recursos técnicos y sobre todo humanos para reducir la «falta de expertos en enfermedades infecciosas». Los expertos han enumerado las diversas causas que han llevado a estas cifras tan alarmantes. Entre ellas señalan la falta de formación específica entre el personal sanitario, que lleva al uso intensivo o erróneo de antibióticos tanto en la prescripción de las consultas -una de cada dos prescripciones son inadecuadas-, como en la administración a los pacientes hospitalizados -el 40% de los ingresados los reciben, por encima de la media europea-; también alertan de la falta de control en las explotaciones animales, donde se administran antibióticos de forma profiláctica y también como potenciadores del crecimiento. Asimismo, reclaman incentivar las investigaciones para hallar alternativas a los antibióticos actuales, así como fomentar las campañas de prevención y vacunación. «No puede ser que nos dé más miedo el virus que podemos coger en el hospital que la propia intervención quirúrgica», ha lamentado el doctor Antonio Bernal, presidente de la Alianza General de Pacientes (AGP). «Los antibióticos son algo serio, y el Ministerio de Sanidad debe tomar cartas en el asunto».

## **1ª Sesión**

### **Los antibióticos en el ámbito de la prescripción**

#### **Conferencia:**

- *Domesticar superbacterias para combatir infecciones resistentes a antibióticos.*  
Dr. D. Daniel López Serrano.  
*Científico Titular del CSIC. Líder del Grupo de Biología Molecular de las Infecciones del Centro Nacional de Biotecnología.*

#### **Mesa redonda:**

- *Resistencia bacteriana en la Región de Murcia.*  
Dra. Genoveva Yagüe Guirao.  
*Prof. Titular de Microbiología. Universidad de Murcia.*
- *Antibióticos en la edad pediátrica.*  
Dra. Ana Menasalvas Ruiz.  
*Microbióloga y Pediatra del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.*
- *Los antibióticos en el ámbito hospitalario.*  
Dra. Elisa García Vázquez.  
*Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.*

#### **Moderador:**

- Prof. Manuel Segovia.  
*Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia.*



## 2ª Sesión

### Los antibióticos en la cadena alimentaria

#### Conferencia:

- *Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos.*  
Prof. D. Arturo Anadón Navarro.  
Académico de Número y Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España y Catedrático de Veterinaria de la UCM. Miembro del Comité de Antibióticos de la EFSA.

#### Mesa redonda:

- *Programa oficial de control de antibacterianos en la producción animal.*  
Dr. Francisco J. Sidrach de Cardona.  
Servicio de Sanidad Animal. Dirección General de Agricultura, Ganadería, Pesca y Acuicultura.
- *Programa oficial de control de antibióticos en el ámbito de la Salud Pública.*  
D<sup>a</sup>. María Inés Villa López.  
Servicio de Seguridad Alimentaria y Zoonosis (S.S.A.Z.).  
Dirección General de Salud pública y Adicciones. Consejería de Salud de Murcia.
- *Antibióticos vs vacunas en la producción animal.*  
Dr. Guillermo Ramis Vidal.  
Prof. de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia.

#### Moderador:

- Dr. Blas A. Marsilla de Pascual.  
Académico de Número de la Academia de Ciencias Veterinarias de Murcia.

## 3ª Sesión

### Seguimiento y dispensación de antibióticos

#### Conferencia:

- *El Plan Nacional de resistencia a los antibióticos.*  
Dra. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga.  
Directora de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

#### Mesa redonda:

- *Resistencia bacteriana y papel de la farmacia comunitaria.*  
Dr. César Nebot Monferrer.  
Prof. del Centro de la Defensa de San Javier.
- *Epidemiología. Bacterias resistentes. Estrategias de prevención.*  
Dra. Rosa María Blázquez Garrido.  
Jefa de Servicio de Microbiología del Hospital Morales Meseguer.
- *Seguimiento antibiótico en el Hospital.*  
Dra. María Dolores Nájera Pérez.  
Farmacéutica del Hospital Morales Meseguer.

#### Moderador:

- Prof. Stella Moreno Grau.  
Académica de Número de las Academias de Farmacia y Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia.

## 1ª Sesión

# Presentación conferencia

## del Dr. Daniel López Serrano

❁ Manuel Clavel-Sainz Nolla ❁

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

Nacido en Alhama de Murcia y con domicilio familiar en el Barrio del Carmen, nadie podría dudar de la murciana de nuestro invitado de hoy. Don Daniel López es Doctor en Bioquímica por la Universidad de Murcia y desde abril 2015 científico titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, en donde dirige el Laboratorio de Biología Molecular de las Infecciones en el Centro Nacional de Biotecnología.

Antes de incorporarse al Consejo, mantuvo la posición de "Líder de Grupo de Jóvenes Investigadores" asociado a una empresa de base tecnológica en la Universidad de Würzburg (Alemania). Dirigió su propio laboratorio en esta institución desde febrero 2011. Anteriormente, había realizado sus estudios postdoctorales en el departamento de Microbiología e Immunobiología de la Universidad de Harvard tras conseguir su doctorado en el Departamento de Genética y Microbiología de la Universidad de Murcia.

En unas recientes declaraciones, el Dr. Daniel López afirmaba:

*"Me di cuenta que en la Universidad de Murcia recibí una formación excelente, porque cuando llegué a Harvard, al principio con un poco de complejo de inferioridad pensando 'qué hacía un murciano en Harvard', pude comprobar que estaba al nivel de los investigadores más competitivos de aquella Universidad. Sin embargo, también considero a Harvard mi alma*

*mater porque allí no me enseñaron a hacer experimentos sino a pensar y a ser capaz de desarrollar mis propias líneas de trabajo. En Alemania me enseñaron a organizarme y a ser capaz de gestionar un grupo de investigación y sus recursos humanos y económicos de manera óptima, en definitiva, a ser un buen líder".*

Nuestro invitado, coordina un consorcio europeo de 12 instituciones que trabajan conjuntamente en el proyecto **Rafts 4 Biotech**, concedido recientemente por la Unión Europea dentro del programa marco Horizon2020. El consorcio ha recibido de la Unión Europea 8 Millones de €, de los cuales 1,8 M€ están destinados al laboratorio de Daniel López como coordinador del proyecto.

El Currículo del Grupo de Investigación que lidera el Dr. Daniel López es muy amplio y con publicaciones con alto factor de impacto en las revistas más prestigiosas del mundo.

## 1ª Sesión -Conferencia

# Desestabilización de los microdominios de membrana bacterianos inhibe la resistencia a antibióticos en MRSA

## Resumen

✿ Daniel López Serrano ✿

Científico Titular del CSIC. Líder del Grupo de Biología Molecular de las Infecciones del Centro Nacional de Biotecnología

Muchos procesos celulares en bacterias se organizan en microdominios de membrana (FMM), estructural y funcionalmente similares a las balsas lipídicas de las células eucariotas.

Cómo las bacterias organizan estas intrincadas plataformas y cuál es su implicación biológica son preguntas importantes en biología que abordamos en mi laboratorio. Usando el patógeno resistente a la *meticilina Staphylococcus aureus* (MRSA), mostramos que la interacción membrana-carotenoide con la proteína flotilina conduce a la formación de FMM, que se puede visualizar utilizando una tomografía de resolución súper resolución. Estas plataformas de membrana acumulan complejos de proteínas multiméricas. La flotilina hace de proteína chaperona o de andamiaje proteico para facilitar la oligomerización eficiente de los complejos proteicos. Una de estos complejos es PBP2a, la proteína responsable de la resistencia a la penicilina en el MRSA. Los mutantes de flotilina son defectuosos en la oligomerización de PBP2a. La perturbación del ensamblaje de FMM con los medicamentos disponibles interfiere con la oligomerización de PBP2a y desactiva la resistencia a la penicilina MRSA *in vitro e in vivo*, lo que da como resultado infecciones por MRSA que son susceptibles al tratamiento con peni-

cilina. Este estudio demuestra por tanto que las bacterias poseen sofisticados programas de organización celular y que somos capaces de diseñar terapias alternativas para combatir patógenos resistentes a múltiples fármacos con antibióticos convencionales.

## 1ª Sesión - Mesa redonda

# Resistencia bacteriana en la Región de Murcia

### Resumen

✿ Genoveva Yagüe Guirao ✿

Profesora Titular de Microbiología de la Universidad de Murcia

En el año 2018 se conmemora el 90 Aniversario del descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming. Este acontecimiento no sólo abrió las puertas a la era antibiótica sino que también supuso un cambio decisivo en la historia de la Medicina, permitiendo ver la medicina tal y como la conocemos en la actualidad, con trasplantes, cirugías complejas, uso de inmunosupresores, quimioterapia, etc., en una palabra, abrió la era de la medicina moderna. Fue también Fleming el primero que, adelantándose en décadas a la situación actual, en su discurso de recogida del premio Nobel de Medicina dio la voz de alarma y advirtió de los problemas que el mal uso de los antibióticos podría llegar a provocar. El tiempo le ha dado la razón y actualmente el problema de las resistencias ha llegado y se considera uno de los problemas prioritarios de Salud Pública.

El incremento de la resistencia a los antibióticos ha llevado a la comunidad científica en menos de una generación de hablar de la desaparición de las enfermedades infecciosas a ser incapaz de ayudar a un paciente con una infección grave debido a la ausencia de antibióticos eficaces. Estas infecciones por microorganismos multiresistentes ocupan posiciones “top” entre las causas de muerte y, si no se establecen estrategias adecuadas

y multidisciplinarias para abordar este importante problema se prevee que en el año 2050 las infecciones por estos microorganismos serán la principal causa de muerte, muy por encima de la debida a procesos neoplásicos.

Aunque la resistencia debe entenderse como un fenómeno evolutivo de las bacterias que surge por azar por mutaciones cromosómicas o por adquisición de material genético, estas bacterias resistentes se van a seleccionar con el uso/abuso de antibióticos y se va a facilitar su transmisión con la inadecuada aplicación de medidas de control de la infección como higiene de manos, etc. Por tanto el mal uso de antibióticos y la inadecuada implantación de medidas de control de la infección contribuyen de forma importante a este problema.

En la actualidad existen aislamientos de determinados patógenos con múltiples mecanismos de resistencia frente a los cuales las opciones de tratamiento son muy pocas y con poca probabilidad de éxito. Los principales patógenos multiresistentes que la Organización Mundial de la Salud considera como “críticos” para el desarrollo de nuevos fármacos son las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems.

1ª Sesión - Mesa redonda • **Resistencia bacteriana en la Región de Murcia** • Resumen  
*Geneveva Yagüe Guirao*

Las EPC son resistentes a una de las familias de antibióticos de mas amplio espectro, los carbapenems y se han convertido en un problema clínico y de salud pública emergente, en continua evolución y con una alta velocidad de diseminación intra e interhospitalaria, de difícil control y tratamiento. La primera descripción de carbapenemasas en enterobacterias en España fue en 2005. En los años posteriores se detectaron casos esporádicos y algún brote aislado. Sin embargo, durante los últimos años la situación ha cambiado drásticamente, con un aumento global de los casos detectados, un incremento del tipo de carbapenemasas y con un número mayor de hospitales afectados por grandes brotes a lo largo de la geografía. En la Región de Murcia se han descrito sólo algún caso esporádico de EPC.

*Acinetobacter baumannii* multirresistente ha pasado en los últimos años de ser considerado un microorganismo de poca relevancia clínica a convertirse en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, constituyendo un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales. Su capacidad para persistir en el ambiente hospitalario durante largos períodos de tiempo y la facilidad que tiene para desarrollar resistencia a los antimicrobianos han contribuido a que origine importantes brotes nosocomiales, especialmente en Unidades de Cuidados Intensivos/ Reanimación, alguno de los cuales han afectado a hospitales de nuestra Región.

Por último, el incremento de cepas multirresistentes de *P. aeruginosa* es también preocupante ya que se considera uno de los patógenos nosocomiales más relevantes, así como una de las principales causas de infección respiratoria crónica en pacientes con enfermedades de base, como la fibrosis quística o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Su elevado nivel de resistencia intrínseca a los

antibióticos, unido a su extraordinaria capacidad para desarrollar resistencias adicionales por mutaciones cromosómicas, hacen de este patógeno uno de los más difíciles de tratar.

## 1ª Sesión - Mesa redonda

# Antibióticos en la edad pediátrica

### Resumen

✿ Ana Menasalvas Ruiz ✿

Servicio de Enfermedades Infecciosas  
del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Los antibióticos son de los fármacos más usados en pediatría, sin embargo su uso no siempre es adecuado. La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la edad pediátrica, especialmente en los menores de cinco años. Aunque las causas más frecuentes de infección en niños sanos, <5 años y bien vacunados son las infecciones víricas, la fiebre elevada produce mucha preocupación en los padres y múltiples consultas que en ocasiones deriva en tratamientos antibióticos inadecuados.

Los principios del buen uso de antibióticos son iguales en la infancia que en otras edades de la vida, y el mal uso de los mismos deriva en efectos adversos tanto para la comunidad, como para el propio paciente, como son la selección de cepas con resistencia a antibióticos y la alteración de la microbiota del paciente.

El uso de antibióticos en los niños tiene ciertas peculiaridades que lo diferencian de la población adulta: los síndromes etiológicos más frecuentes, la etiología de los mismos y el patrón de resistencias a antibióticos son diferentes en la infancia. El metabolismo de los fármacos depende de la edad, lo que requiere ajustar las dosis y el intervalo entre las mismas según peso y edad de los pacientes y algunos antibióticos están contraindicados en la infancia.

Siempre se deben elegir antibióticos con el espectro más restringido, a ser posible en una o dos dosis al día para asegurar el cumplimiento terapéutico y en las dosis y duración adecuada.

Es muy importante seguir los protocolos elaborados por las distintas sociedades científicas de Pediatría, a la hora del estudio de la fiebre sin foco en cada grupo de edad y de los síndromes infecciosos específicos para realizar las pruebas diagnósticas indicadas y prescribir el tratamiento antibiótico empírico más adecuado y sólo si éste es necesario.

Se debe intentar filiar la infección, solicitando y recogiendo las muestras de cultivo, test serológicos o test de diagnóstico rápido que nos permitan identificar el agente causal y ver la sensibilidad a antibióticos que nos permitirán un tratamiento dirigido. Hay que evitar tratamientos prolongados y/o a dosis subóptimas.

Por lo tanto, siempre que nos enfrentamos a un niño con fiebre, debemos plantearnos ¿Qué infección tiene? ¿Qué tipo de paciente es: Vacunas, alergias, inmunodepresión? ¿Cuál es el agente etiológico más frecuente? ¿Requiere para su tratamiento un antibiótico?

Y en caso de que nuestra respuesta sea afirmativa ¿Cuál es el fármaco de menor espec-

1ª Sesión - Mesa redonda • **Antibióticos en la edad pediátrica** • Resumen  
*Ana Menasalvas Ruiz*

tro? ¿Qué dosis es la adecuada? ¿Por cuánto tiempo? ¿Por qué vía?

Por último, aunque los antibióticos son un grupo de fármacos muy seguros, su administración no es inocua, no sirven para tratar la fiebre ni las infecciones causadas por virus y su mal uso lleva a que dejen de ser eficaces.



## 1ª Sesión - Mesa redonda

# Los antibióticos en el ámbito hospitalario

### Resumen

✿ Elisa García Vázquez ✿

Microbióloga y Peditra

del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

El mal uso y el abuso de los antibióticos tanto en la medicina, como en la agricultura y en la ganadería, junto con el descenso, intenso y sostenido del desarrollo de nuevas moléculas antimicrobianas, son las principales causas del incremento en la resistencia a antibióticos. Sendos factores se han potenciado por la globalización, que ha facilitado de manera extraordinaria la diseminación mundial de las bacterias multirresistentes.

En la medicina hospitalaria más del 50% de las prescripciones son innecesarias o inapropiadas y las consecuencias de este mal uso son muy graves: incrementan directamente la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con infecciones graves, reducen el número de antibióticos eficaces; y aumentan el gasto sanitario de forma considerable. En pacientes con infecciones graves el tratamiento antimicrobiano inapropiado es un factor independiente de mal pronóstico, bien porque no es activo frente al microorganismo responsable, bien porque siendo activo se administra tarde.

La razón fundamental del uso inapropiado de los antimicrobianos es el conocimiento insuficiente de la cada vez más ingente y compleja información sobre el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas, que se ha producido de manera exponencial

en las últimas tres décadas. No es de extrañar por lo tanto que especialistas médicos y quirúrgicos de disciplinas distintas a las enfermedades infecciosas, en las que el núcleo de la formación continuada no son las infecciones, tengan dificultades para integrar adecuadamente tal magnitud de conocimientos.

En este contexto surgen los programas de optimización de antimicrobianos (PROA), como una de las medidas propuestas para luchar contra la crisis de los antibióticos y las resistencias microbianas.

Los PROA fueron recomendados en primer lugar por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en el año 2007, tras señalar que el uso de los antimicrobianos era muy deficiente. En el año 2012, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública (SEMPSP), publican un documento de consenso que es la referencia para el diseño de los PROA de hospital.

También las instituciones políticas han expresado la necesidad de la puesta en marcha de medidas frente a las resistencias y en la actualidad el trabajo realizado desde los PROA en los hospitales se considera fundamental y una herramienta básica en una de las líneas

1ª Sesión - Mesa redonda • **Los antibióticos en el ámbito hospitalario** • Resumen  
*Elisa García Vázquez*

estratégicas (Línea II) del “Plan Estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a antibióticos” (PRAN) aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud y el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio ambiente en el 2014.

En el marco de esta necesidad asistencial, todos los centros hospitalarios de la Región deben contar con un equipo de trabajo PROA que desarrolle su actividad con los avales y recursos pertinentes proporcionados por parte de la dirección médica y de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.

La función del equipo PROA es la planificación, ejecución y verificación de las acciones encaminadas a mejorar el uso de antibióticos y este equipo está integrado por un núcleo central constituido por un farmacéutico, un microbiólogo y un experto clínico en enfermedades infecciosas al que se incorporarán otros profesionales en función del centro. Los objetivos que el equipo PROA debe perseguir son: conseguir los mejores resultados clínicos posibles para los pacientes con infecciones, especialmente en aquellos con las infecciones más graves, minimizar los efectos adversos de los antibióticos, entre los que se encuentra la emergencia de la resistencia a los antibióticos, preservando así la ecología microbiana/hospitalaria y contribuir a su utilización de una manera eficiente, también desde una perspectiva de coste.

Estos resultados deben lograrse mejorando la calidad del uso de antibióticos para lo cual los PROA deben diseñar e implementar diferentes actividades e intervenciones.

En nuestra Región aún queda un largo camino por recorrer en la implantación de estos equipos en los hospitales pero se empiezan a sentar las bases y líneas estratégicas de actuación.

## 2ª Sesión - Conferencia

# Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos

✿ Arturo Anadón Navarro ✿

Académico de Número y Presidente de la Real Academia  
de Ciencias Veterinarias de España y Catedrático de Veterinaria de la UCM.  
Miembro del Comité de Antibióticos de la EFSA

En los últimos años, el uso desmesurado de antibacterianos en el campo de la medicina humana y la medicina veterinaria ha acelerado la aparición y propagación de bacterias resistentes. La resistencia a los antimicrobianos no sólo tiene un impacto directo sobre la salud humana y la sanidad animal, sino también por el fallo que tienen los antimicrobianos en el tratamiento de enfermedades infecciosas y por el elevado costo económico que supone. Esta situación se ha agravado debido a la falta de inversión en el desarrollo de nuevos antibióticos eficaces.

Los antibióticos se utilizan ampliamente en animales de consumo para diversos fines, como son el tratamiento terapéutico de animales clínicamente enfermos, la profilaxis de enfermedades durante períodos de alto riesgo de infección y la promoción del crecimiento. Se suelen usar de forma rutinaria en el pienso y en el agua de bebida. La administración de antibióticos en dosis bajas durante largos períodos de tiempo es una de las formas en que existen las presiones selectivas más fuertes que conducen a la aparición de bacterias resistentes. Bajo estas condiciones, las bacterias resistentes a los antibióticos emergen y proliferan rápidamente, y pueden transmitirse a los seres humanos a través del contacto con los

animales, el consumo de alimentos y el agua y el suelo contaminados (Mellon et al., 2001). Una vez que las bacterias resistentes emergen en el medioambiente, es difícil revertir el proceso. Además, se ha hecho mucho hincapié en la diseminación de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) en entornos ambientales compartidos por poblaciones animales y humanas, destacando numerosas vías y motivos para que las bacterias resistentes de diversas especies y orígenes se propaguen y se encuentren, y posteriormente intercambien material de ADN. Los plásmidos han sido reconocidos como vectores importantes para la propagación eficiente de los fenotipos de resistencia antibiótica, principalmente entre las bacterias Gram-negativas y más marginalmente en las Gram-positivas (Carattoli, 2013).

Los plásmidos son moléculas circulares de ADN que se replican de forma autónoma en el cromosoma y controlan su número de copias tanto en las células parentales como en las células hijas. Muchos plásmidos también llevan su propio equipo genético que apoya la auto-transmisibilidad por conjugación, aunque los plásmidos que carecen de genes de transferencia conjugatoria también pueden transmitir genes a otras bacterias con la ayuda de un plásmido conjugativo co-residente (Bennett, 2008).

**2ª Sesión - Conferencia • Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos •**

Arturo Anadón Navarro

Los plásmidos que han adquirido genes RAM a través de eventos de recombinación (Chen et al., 2005) después de su movilización a partir del cromosoma u otros plásmidos presentes en la misma célula se designan como plásmidos RAM (Carattoli, 2009). Diferentes elementos genéticos móviles pueden estar involucrados en la adquisición de nuevos genes de RAM por plásmidos, tales como secuencias de inserción (IS) o transposones. Los plásmidos, incluidos los RAM, tienen diferentes capacidades para replicarse dependiendo del huésped bacteriano, lo que determina su clasificación en plásmidos huésped de rango estrecho o amplio (Thomas y Nielsen, 2005). En particular, esta última característica es uno de los factores que explican por qué ciertos plásmidos RAM han sido reconocidos como plásmidos epidémicos, es decir, que se ha informado se encuentran en diferentes entornos y fuentes (animales, seres humanos y medio ambiente), especies bacterianas y zonas geográficas distantes.

En este trabajo se presentan las principales cuestiones relacionadas con la RAM mediada por plásmidos en los alimentos y los animales destinados a consumo. Nos centraremos en las bacterias Gram-negativas, en las que se ha demostrado que los plásmidos desempeñan un papel crucial en la difusión de los determinantes de RAM. La RAM en los alimentos se encuentra en la interfaz de los sectores animal y humano con múltiples fuerzas motrices para la propagación intersectorial de los plásmidos RAM. La cadena alimentaria ha atraído considerable atención en los últimos años con respecto al riesgo de transferencia de RAM de los animales a los seres humanos. A nivel mundial, la cadena alimentaria representa diferentes ámbitos y entornos y, por lo tanto, los diferentes riesgos asociados, que van desde la RAM en diversas especies animales criadas para producir alimentos hasta la RAM en alimentos

vendidos al por menor y destinados directamente al consumo humano.

Desde la perspectiva de *One Health* o de “*Una sola Salud*”, se debe prestar especial atención a los plásmidos RAM que diseminan genes que confieren resistencias a clases de fármacos que son importantes para la salud pública, como las cefalosporinas de espectro extendido (ESCs), los carbapenémicos o la colistina.

No existe un esquema típico de plásmidos RAM específicos para el sector alimentario, y la aplicación de una metodología común para tipificar los plásmidos RAM a nivel mundial, lo que es de suma importancia para descifrar qué plásmidos RAM circulan preferentemente en el reservorio de alimentos, en comparación con los que se han reportado en otros sectores. Se han reconocido muchas familias de plásmidos en bacterias que difieren por las características fundamentales de su tamaño, frecuencia de transferencia, rango de huéspedes estrecho o amplio o número de copias. La incompatibilidad de los plásmidos, relacionada con la discapacidad de los plásmidos que comparten los mismos sistemas de control de la replicación para co-residir en la misma célula, es una característica biológica importante adoptada para clasificar los plásmidos en diferentes familias (Novick, 1987). Los plásmidos AMR están ampliamente distribuidos en la cadena alimentaria, siendo predominantes algunas familias de plásmidos. Existen pruebas que evidencian que los genes y plásmidos AMR en los alimentos difieren en cierta medida de los plásmidos RAM en otros sectores: el gen blaCTX-M-1 transportado por los plásmidos IncI1 e IncN se encuentran a nivel mundial en altas proporciones en animales productores de alimentos, mientras que el gen blaCTX-M-15 transportado por los plásmidos IncF es más prevalente en los animales de compañía y seres humanos. Sin embargo, esta segmentación es muy discutible en algu-

2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos**

Arturo Anadón Navarro

nos países y continentes. Por lo tanto, en los países asiáticos, los mismos plásmidos blaCTX-M-55 y blaCTX-M-65 son igualmente dominantes en humanos y animales productores de alimentos, lo que sugiere frecuentes transferencias intersectoriales. Más globalmente, la fuente de un plásmido AMR es cada vez más difícil de rastrear y entender. Por ejemplo, el plásmido blaCTX-M-15/Inc11/ST31 ha sido identificado en sectores aparentemente sin relación alguna entre animales, humanos y vegetales (Madec et al., 2012). Asimismo, se ha identificado el plásmido F31:A4:B1 en humanos en África y EE.UU., y en Alemania en animales de consumo. Estos ejemplos señalan la dificultad de entender la distribución epidemiológica de determinados plásmidos ESBL/AmpC en diferentes entornos. Además, no se ha tenido en cuenta hasta ahora la parte que juega el medioambiente en la propagación de los plásmidos RAM en comparación con los sectores animal y humano.

Los genes de resistencia se propagan fácilmente entre bacterias de la misma o diferente especie. El uso excesivo e indebido de antibióticos, ya sea en seres humanos o en animales, pueden dar lugar a RAM lo que se ha convertido en un importante problema mundial de salud pública no sólo en los aislados clínicos humanos sino también en el sector animal. Debido a que muchos de los antibióticos utilizados en los animales productores de alimentos pertenecen a las mismas clases que los antibióticos de importancia médica utilizados en los seres humanos (APUA, 2010), esto conduce a una mayor vulnerabilidad humana a las enfermedades infecciosas resistentes a los antibióticos.

Los antibióticos administrados a los animales de consumo han protegido potencialmente la salud pública y la seguridad alimentaria al reducir las tasas de transmisión de patógenos zoonóticos de los alimentos a los seres humanos, como *Clostridium perfringens*,

*Campylobacter*, *Escherichia coli* 0157:H7, entre otros.

Considerando a los antibióticos de importancia crítica para la salud humana, la resistencia al carbapenem mediada por plásmidos en los alimentos debería seguir siendo poco preocupante debido a una limitada presión selectiva, a diferencia de los plásmidos ESBL/AmpC que se han propagado por todas partes. No obstante, la co-selección con otros agentes antimicrobianos puede actuar como una fuerza impulsora alternativa para la selección de RAM a carbapenem mediada por plásmidos en los alimentos.

En China, un estudio reciente ha identificado *Escherichia coli* en aislados de granjas de pollos, carne al por menor, moscas, perros de granja y aves silvestres, muchos de los cuales portan genes blaNDM-1 y mcr-1 (Wang et al., 2017). En estos dos genes no se observó una co-localización, pero la presencia del gen mcr-1 puede haber impulsado la co-propagación del gen blaNDM-1. Queda por demostrar si ciertos plásmidos RAM, como los que portan el gen mcr-1, son más propensos a formar híbridos, pero estas nuevas plataformas genéticas tendrán que ser vigiladas. Con respecto a la resistencia a la colistina mediada por plásmidos, se han establecido diferentes regulaciones sobre su uso, primero en Europa, y recientemente en China, donde la colistina ha sido prohibida con fines promotores del crecimiento en animales de consumo (EMA, 2016; Walsh y Wu, 2016).

### **Antibióticos de importancia crítica en medicina humana (CIAs)**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado una lista de agentes antimicrobianos de importancia crítica (CIAs) / muy importantes (HIAs) para el uso humano (WHO, 2009). La lista de los CIAs y los HIAs está destinado a ser utilizada como referencia para ayudar a formular y priorizar las estrate-

2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos** •  
Arturo Anadón Navarro

gias de evaluación y gestión de riesgos para el uso responsable de antimicrobianos en el hombre y también para contener la RAM debido al uso no humano de los antimicrobianos. Hay que señalar que la lista publicada no está destinada a ser utilizada como la única fuente de información para el desarrollo de estrategias de gestión de riesgos (Collignon et al., 2016; Anadón, 2017). Los criterios utilizados para clasificar los antimicrobianos CIAs y los criterios de priorización se incluyen en las Tabla 1 y 2. La lista de la OMS se basa en dos criterios.

**Tabla 1. Criterios usados para clasificar y priorizar los antimicrobianos de importancia para la salud humana**

<b>Criterios usados para clasificar antimicrobianos de importancia para la salud humana</b>
<b>Criterio 1 (C 1):</b> La clase de antimicrobiano utilizada como terapia única o una de las pocas alternativas para el tratamiento de enfermedades humanas graves.
<b>Criterio 2 (C 2):</b> La clase de antimicrobiano se usa para tratar infecciones en personal, causadas por: (1) bacterias que pueden transmitirse a humanos a partir de fuentes no humanas, o (2) bacterias que pueden adquirir genes de resistencia a partir de fuentes no humanas.
<b>Criterios de priorización</b>
<b>Priorización Criterio 1 (P1):</b> Número absoluto alto de personas afectadas por enfermedades para las que la clase de antimicrobiano es el único o una de las pocas alternativas para el tratamiento de infecciones graves en seres humanos.
<b>Priorización Criterio 2 (P2):</b> Frecuencia alta de uso de la clase de antimicrobiano para cualquier indicación en medicina humana, ya que su uso puede favorecer la selección de resistencia.
<b>Priorización Criterio 3 (P3):</b> La clase de antimicrobiano se usa para tratar infecciones en personas para las que hay evidencia de transmisión de bacterias resistentes (por ejemplo, no <i>Salmonella</i> no tifoidea y <i>Campylobacter</i> spp), o genes de resistencia (alto para <i>E. coli</i> y <i>Enterococcus</i> spp) a partir de fuentes no humanas.

**Tabla 2. Uso de criterios para la categorización y priorización de los antimicrobianos para la salud humana**

<b>Categoría</b>	<b>Definición</b>
<b>Importancia crítica</b>	Clases de antimicrobianos que cumplen tanto C1 y C2 se denominan de importancia crítica para la medicina humana.
<b>Altamente importante</b>	Clases de antimicrobianos que cumplen cualquiera C1 o C2 se denominan de gran importancia para el ser humano medicina.
<b>Importante</b>	Clases de antimicrobianos utilizados en los seres humanos que no cumplen tanto C1 y C2, se denominan importantes para la medicina humana.
<b>Antimicrobianos de importancia crítica de más alta prioridad</b>	Clases de antimicrobianos que cumplen con los 3 criterios de priorización (P1, P2 y P3) se consideran antimicrobianos de importancia crítica de más alta prioridad.

La lista de los antimicrobianos de la categoría CIAs y HIAs cumple con el Criterio 1 (C1) de la OMS (Anadón, 2017).

Para el criterio 2 (C2) la explicación sería que los agentes antimicrobianos utilizados para tratar enfermedades causadas por bacterias que pueden transmitirse a los seres humanos a partir de fuentes no humanas se consideran de gran importancia, ya que estos son más susceptibles a las estrategias de gestión de riesgos relacionados con el uso de antimicrobianos no humanos (Anadón, 2017).

El grupo AMEG (Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (EMA, 2014) propone categorizar los antimicrobianos de la lista WHO-CIA en tres categorías:

- **Categoría 1 (C1)** (definida como antimicrobianos usados en medicina veterinaria donde el riesgo para la salud pública se estima bajo o limitado). En esta ca-

2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos** •  
Arturo Anadón Navarro

tegoría 1 (C1) se deben de aplicar los principios generales de uso prudente.

- **Categoría 2 (C2)** (definida como antimicrobianos utilizados en medicina veterinaria, donde el riesgo para la salud pública se estima actualmente más alto). En esta categoría 2 (C2) hay algunas clases de antimicrobianos enumerados como CIA por parte de la OMS que se utilizan ampliamente en la medicina veterinaria, pero que para ellos se estima que existe riesgo para la salud pública y necesitan restricciones específicas en su uso [es decir, las fluoroquinolonas administradas por vía sistémica (parenteral y oral), cefalosporinas de 3ª y 4ª generación]. Estos antimicrobianos de reserva sólo deben usarse cuando no hay antimicrobianos alternativos que podrían utilizarse (es decir son de segunda elección) (Anadón, 2017).
- **Categoría 3 (C3)** antimicrobianos actualmente no aprobados para su uso en la medicina veterinaria (por ejemplo carbapenemes, oxazolidinonas, glicopeptidos, y lipopeptidos).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2016) con el asesoramiento del Grupo AMEX (*Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group*) y aprobado por el CVMP y CHMP, ha puesto a disposición del público un borrador de consulta pública para reducir al mínimo las ventas de colistina (o polimixina E) para su uso en animales y restringir su uso en animales como tratamiento único de último recurso (EMA, 2016, Anadón, 2017). El grupo AMEG recomienda que los Estados miembros de la UE deberían reducir el uso de colistina a un nivel máximo de 5 mg de colistina/PCU (*population correction unit*) (unidad de corrección de la población) y considerar el estableci-

miento de objetivos nacionales más estrictos, idealmente inferiores a 5 mg/PCU de colistina (por ejemplo, por debajo de 1 mg/PCU como un nivel deseable). La reducción en el uso de colistina debe lograrse sin un aumento en el uso (en mg/PCU) de fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª y 4ª generación o consumo global de antimicrobianos. Los objetivos para la reducción de las ventas de colistina deben alcanzarse en un período de 3 a 4 años (Anadón, 2017). El uso de este antibiótico polipéptido debe reducirse con medidas como: las condiciones de mejora ganadera, la bioseguridad entre ciclos de producción, y la vacunación (Anadón, 2017). Complementariamente, la colistina debe reclasificarse e incluirla en la categoría 2 (C2) del sistema de clasificación AMEG, que incluye medicamentos reservados para el tratamiento de infecciones en animales para los que no existen tratamientos alternativos. En diciembre de 2014, el CVMP de la EMA recomendó restringir las indicaciones para el uso de colistina en el tratamiento de las infecciones entéricas causadas por *Escherichia coli* susceptible no-invasivo, la retirada de las indicaciones para su uso profiláctico o la mejora de la producción, y que la duración del tratamiento debe limitarse al mínimo tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad (no exceda de 7 días de duración). En los medicamentos de administración en el pienso o en el agua de bebida (para el tratamiento de un grupo/rebaño) debe especificarse “tratamiento y metafilaxis” e incluirse la siguiente recomendación: “Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el rebaño antes del tratamiento metafiláctico”. Además, se recomendó retirar a los caballos del Resumen de Características del Producto (RCP) por motivos de problemas de seguridad de estas especie-diana. En abril del año 2016 el CVMP de la EMA recomendó la retirada de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos veterinarios



2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos** •  
Arturo Anadón Navarro

que contengan colistina en combinación con otras sustancias antimicrobianas (CE, 2015).

### **Plan Nacional frente a la resistencia a los antibióticos. Estrategias**

La Comisión Europea a través del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) (ECDC, 2014) ha señalado que en todos los Estados miembros de la UE las infecciones causadas por bacterias multi-resistentes a antibacterianos son responsables de 25.000 muertes anuales, con unos costos añadidos de 1,5 billones de euros en concepto de asistencia sanitaria y pérdidas en la productividad (WHO, 2015). A nivel mundial, este número podría ser de unos 700.000. Si la tendencia actual no se modifica, se espera que en los próximos 35 años 300 millones de personas puedan morir de forma prematura por resistencia a los antibióticos. Diez millones de muertes al año se han proyectado entre los años 2015 y 2050 si las tasas actuales de resistencia a los antibióticos aumentaran en un 40%. Únicamente 0,7 millones de estas muertes adicionales ocurrirían en América del Norte o Europa, con los cifras más altas en África y Asia (O'NEILL, 2016). Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDCP) de los EE.UU. "*el simple uso de antibióticos crea resistencia*". Un 70% de las infecciones bacterianas son resistentes a por lo menos un antibiótico, lo que suscita la preocupación de que los antibióticos puedan algún día ser ineficaces para procedimientos médicos y quirúrgicos más complicados, como los trasplantes de órganos y las prótesis de articulaciones (rodilla, cadera). Los CDCP informan que más de 2 millones de personas se enferman anualmente con infecciones resistentes a los antibióticos, lo que da como resultado la muerte de al menos de 23000 personas (U.S., 2013). Los costos estimados de los sistemas de salud varían de una fuente a otra, pero la OMS infor-

ma que los costos médicos de la resistencia a los antibióticos en los EE.UU. son de 21 a 34 mil millones de dólares anuales (WHO, 2015). También el número de prescripciones a antibióticos varía en más de cuatro veces en todos los países.

Sin embargo, hay que señalar que en los últimos 5 años ha habido una conciencia que ha ido en crecimiento sobre el problema de la resistencia a los antimicrobianos y la necesidad de tomar medidas urgentes, tanto por el Parlamento Europeo y el Consejo publicando sus posiciones y haciendo hincapié en la necesidad un enfoque *One Health* o de "*Una sola Salud*", reconociendo la interconexión entre la salud animal, la salud humana y los ecosistemas. Diferentes documentos oficiales como son la Resolución del Parlamento Europeo del 12 de mayo de 2011 sobre la resistencia a los antibióticos (2012/C 377 E/17), la Comunicación de la Comisión Europea al Parlamento Europeo y el Consejo del 15 de noviembre de 2011, estableciendo un "Plan de Acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas" (COM 748 final, 2011) dieron a las resistencias un asunto prioritario. En el "Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas" desarrollado en la Comunicación de la Comisión Europea, se incluyen 12 acciones que se identifican como puntos clave en la lucha contra las resistencias en los Estados Miembros y que deben ser desarrollados en un periodo de 5 años (2011-2015) y fue diseñado para hacer frente a los crecientes riesgos planteados por la resistencia a los antimicrobianos. En España, el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) fue aprobado en el año 2014 (PRAN, 2014) por un período de 5 años (2014-2018). El Plan de acción se basa en un planteamiento de conjunto, en consonancia con la perspectiva de "*One Health*" o de "*Una sola Salud*" que contempla salud humana, sanidad animal y medio ambiente. Implica

2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos** •  
Arturo Anadón Navarro

la participación de todos los sectores y comprende todos los aspectos de la resistencia a los antimicrobianos. Los principales objetivos del PRAN son reforzar la prevención y el control de la resistencia a los antimicrobianos en los sectores humano, veterinario y alimentario, garantizar la disponibilidad de los agentes antimicrobianos y prolongar su eficacia. El plan de acción del PRAN comprende siete áreas y establece doce acciones concretas que han de realizarse en los ámbitos humano y veterinario (Anadón, 2013). El plan de acción pone de relieve la importancia de la cooperación internacional en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos, dada la naturaleza mundial del problema. La UE apoya a organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (WHO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Comisión del *Codex Alimentarius* y colabora activamente con ellas con el fin de asegurar el desarrollo y la aplicación de estrategias y medidas de ámbito mundial destinadas a restringir el desarrollo y la propagación de la resistencia a los antimicrobianos. Por lo tanto, el control de la resistencia a los antibacterianos es un asunto que debe abordarse a nivel internacional, con el fin de reducir al mínimo sus consecuencias y evolución, y debe ser compatible con acuerdos internacionales, como los de la Organización Mundial del Comercio (WTO). El nuevo PRAN 2019-2021 continuará con el trabajo desarrollado entre 2014 y 2018 con dos objetivos generales: (1) reducir el consumo de antibióticos en medicina humana y veterinaria, y (2) reducir la necesidad de utilizar antibióticos en ambos ámbitos.

### **Resistencia y residuos de antibacterianos**

La resistencia a los antibacterianos se considera una de las principales amenazas para la sa-

lud pública. La resistencia ocurre cuando los microorganismos (como las bacterias) cambian de manera que los antibióticos no son eficaces para su tratamiento. El desarrollo de la resistencia es un proceso evolutivo normal para los microorganismos, pero la resistencia se ha acelerado rápidamente y ha aumentado por el uso (apropiado e inapropiado) de los antibióticos. El uso inapropiado de los antibacterianos permite la rápida proliferación de bacterias resistentes a los mismos, aumentando la oportunidad de desarrollar infecciones resistentes a los fármacos antibacterianos tanto en el hombre como en los animales. Para agravar el problema, algunas bacterias resistentes a los antibacterianos comparten la resistencia con bacterias que previamente respondían bien los antibacterianos. Esto significa que los antibióticos de importancia médica utilizados para tratar infecciones de rutina como las infecciones del tracto urinario, la neumonía y las heridas de la piel son cada vez menos eficaces, lo que hace que el tratamiento sea más costoso y tengan resultados deficientes. Múltiples fuentes contribuyen a la resistencia a los antibióticos, incluyendo humanos, animales de granja, mascotas, medio ambiente, alimentos y productos para animales. Se desconoce la contribución de los animales comparados con los humanos en la resistencia a los antibióticos, y es un reto determinar la fracción exacta atribuible a los animales destinados a la producción de alimentos. Sin embargo, la preocupación por el uso indebido de antibióticos no se limita a los animales. En 2015, la Casa Blanca publicó un informe nacional sobre la lucha contra la resistencia a los antibióticos, con recomendaciones de que los pacientes reciban "el antibiótico adecuado en el momento adecuado, en la dosis adecuada y durante el tiempo necesario" (White House, 2015). Los CDCP de los EE.UU. fomentan la administración de los antibióticos en el cuidado de la salud a través

2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos** •  
Arturo Anadón Navarro

de su programa “*ser ingenioso para la salud*” (“*Get smart for healthcare*”) (se ingenioso para la salud) (CDCP, 2015) y desaconseja el uso de antibióticos para cualquier otra cosa que no sea una infección bacteriana. Los consumidores han expresado su preocupación por comer alimentos contaminados con residuos de antibióticos (Donoghue, 2003). Los residuos de antibióticos en las carnes son raros y no contribuyen significativamente a la resistencia a los antibióticos. Sin embargo, los alimentos contaminados con bacterias resistentes a los antibióticos pueden contribuir a la resistencia a los antibióticos. Esto ocurre cuando los animales tratados con antibióticos desarrollan resistencia bacteriana en su intestino y se transfieren a la carne (U.S., 2013). La excreción fecal y la fertilización resultante de los cultivos agrícolas con estiércol que contiene antibióticos o bacterias resistentes, es también un mecanismo para la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos (Kemper, 2008; U.S., 2013). El consumo de alimentos que contienen bacterias RAM puede hacer que las bacterias RAM permanezcan en el intestino humano, contribuyendo así a la propagación de la RAM (U.S., 2013). El estudio de los antibióticos en el medio ambiente es todavía relativamente nuevo, al igual que el concepto de que tanto los seres humanos como los animales contribuyen a la acumulación de antibióticos en el medio ambiente (Kemper, 2008). Los CDCP de los EE.UU. fomentan prácticas seguras de manipulación de alimentos para minimizar el consumo de bacterias RAM en los alimentos (U.S., 2013).

El ecosistema del TGI humano consiste de comunidades microbianas complejas y diversas que ahora se han denominado colectivamente “microbioma intestinal”. Los recientes avances científicos y los esfuerzos en investigación han aumentado nuestra comprensión del papel tan importante que desempeña el “microbioma intestinal” en la salud y las en-

fermedades humanas y también en la sanidad y bienestar animal. El uso de nuevos medicamentos antimicrobianos en animales destinados a la producción de alimentos puede dar lugar a la presencia de bajos niveles de residuos de medicamentos en los alimentos comestibles. Aunque existe la preocupación de que los nuevos antimicrobianos que se encuentran, en los productos alimenticios que proceden de los animales, estén en niveles de residuos que puedan alterar la barrera de colonización y/o modificar el perfil de resistencia de las bacterias intestinales humanas a los antimicrobianos. Se ha demostrado que las dosis terapéuticas de los medicamentos antimicrobianos promueven cambios en el “microbioma intestinal”, y estas disrupciones promueven la aparición de bacterias resistentes a los antimicrobianos.

Para evaluar los efectos de los residuos de medicamentos antimicrobianos en los alimentos de origen animal sobre las bacterias intestinales humanas, las agencias reguladoras nacionales y comités internacionales suelen seguir un proceso armonizado, la guía VICH GL36(R), que fue publicada por una organización trilateral Unión Europea, EE.UU. y Japón denominada “Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Medicamentos Veterinarios” (VICH) (VICH, 2013). La guía describe un enfoque general para evaluar los efectos de los residuos de medicamentos antimicrobianos en los alimentos de origen animal sobre las bacterias intestinales humanas.

### **Impacto de los residuos de antibacterianos sobre la microbiota intestinal humana. Presión de selección**

La exposición de las bacterias intestinales a residuos ingeridos de antibacterianos presenta diferentes escenarios. Después de la ingestión oral, los residuos de medicamentos vete-

2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos** •  
Arturo Anadón Navarro

rinarios contenidos en los alimentos pueden alcanzar el colon, debido a una incompleta absorción, a circulación enterohepática, o a la secreción a través de la mucosa epitelial intestinal. La fracción del residuo del antibacteriano (dosis oral) disponible para la microbiota puede verse muy afectada por la dosis y su frecuencia de administración, así como por el grado de unión al contenido intestinal y a su metabolismo. Los cálculos de la Ingesta Diaria Aceptable (ADI) tanto toxicológica como microbiológica asumen de forma conservadora que la cantidad y la concentración del residuo del antimicrobiano en el colon es mismo diariamente (Anadón et al., 2018).

Recientemente, se han planteado cuestiones sobre la aplicabilidad del cálculo de la ADI microbiológica para evaluar la exposición a una dosis única de un residuo agudo (ARD) de un antibacteriano como componente de la evaluación de la seguridad de los alimentos para consumo humano en el uso de medicamentos veterinarios (VICH, 2015). La exposición a una dosis única de un residuo agudo es un evento único, no de ingestión diaria crónica (CDI) asumida para establecer una ADI toxicológica o una ADI microbiológica. Un ejemplo de ingestión de una dosis única de residuo agudo sería el consumo de un tejido comestible que contiene el punto de inyección del fármaco administrado al animal tratado. En tales casos, una exposición aguda del microbioma intestinal a un antibacteriano es diferente de la exposición crónica. El bolo del fármaco contenido en la comida de una dosis de residuo agudo es cargado y diluido dentro del tracto intestinal que no contiene niveles altos comparables de residuo ingerido. Esto contrasta con el supuesto del escenario de exposición diaria crónica (ADI o ADI microbiológica) de que en un solo día, la cantidad IDA ingerida en un TGI que ya tiene concentraciones comparables de antibacteriano que abarcan todo el intestino de-

bido a la ingestión del antibacteriano a partir del consumo diario del mismo en el nivel de ingestión de la ADI. Lo que es crítico para delinear esta comparación de residuo “carga” es la observación de que los componentes contenidos en una sola comida no entran en el colon como un “bolo” (Anadón et al, 2018).

Dado que las agencias reguladoras y los comités científicos son responsables de la protección de la salud pública, un componente integral de su proceso de aprobación de un nuevo medicamento antibacteriano es identificar los peligros para los consumidores por la ingestión de residuos de medicamentos en los alimentos procedentes de animales tratados y, a continuación, mediante un proceso basado en datos, determinar y establecer niveles seguros de exposición a los residuos de medicamentos que protejan a los consumidores de estos peligros identificados. Si bien el proceso varía según las autoridades nacionales, todos los nuevos medicamentos antibacterianos para animales se evalúan en función de los peligros toxicológicos y farmacológicos, según corresponda a la clase de medicamento y al medicamento específico que se esté considerando. Estos pueden incluir, pero no se limitan a, carcinogenicidad, genotoxicidad, hemotoxicidad, inmunotoxicidad, neurotoxicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, toxicidad para el desarrollo y efectos sobre la reproducción (VICH, 2010). Los medicamentos con poseen actividad microbiológica se evalúan para determinar el peligro potencial de los residuos ingeridos alteren el microbioma intestinal y promuevan la aparición y selección de bacterias resistentes en el TGI del hombre (VICH, 2013).

Las agencias también abordan la peligrosidad del nuevo uso de medicamentos antimicrobianos en animales, que da lugar a la transferencia a los seres humanos de microorganismos resistentes a los antimicrobianos o determinantes de resistencia asociados con

2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos** •  
Arturo Anadón Navarro

los alimentos de origen animal. Se trata de una evaluación separada que no es un componente de la evaluación de la inocuidad de los residuos de medicamentos antimicrobianos. Cada agencia establece una ADI para el consumo crónico de residuos de medicamentos antimicrobianos en la dieta humana. La ADI tiene por objeto tener en cuenta todos los posibles peligros de los residuos de medicamentos antibacterianos en los alimentos, incluidos los efectos toxicológicos y los efectos sobre el microbioma intestinal, utilizando factores de seguridad apropiados y/o factores de incertidumbre acordes con los datos disponibles para el medicamento antibacteriano. Por lo general, la ADI utilizada para regular los residuos del medicamento en los alimentos refleja la ADI más baja que podría establecerse sobre la base de los parámetros evaluados. En algunos casos, el valor de la ADI más baja se basa en la evaluación microbiológica de las alteraciones ocasionadas en el microbioma intestinal humano (Anadón et al, 2018).

### Uso responsable de antibacterianos

El uso prudente de los antimicrobianos [también denominados "juiciosos", "racional" o "*stewardship*" (mejor uso posible)] en los animales es muy importante para ayudar a reducir el desarrollo de RAM, ya que, al igual que en los seres humanos, el uso inapropiado puede dar lugar al desarrollo de microorganismos resistentes, que pueden transmitirse posteriormente de los animales a los seres humanos (o vice-versa) y al medio ambiente. Con frecuencia se utilizan términos "prudente o juicioso" y "racional" para sugerir una actitud responsable ante el uso de los antimicrobianos, con el fin de minimizar el desarrollo y la propagación de RAM y, al mismo tiempo, maximizar la eficacia terapéutica (EC, 2015; EC, 2018). A veces los términos prudente y racional se utilizan más o menos sinónimamente. Sin embargo, se refieren a aspectos

ligeramente diferentes. El uso prudente tiene el objetivo general de reducir el uso de antimicrobianos, con especial énfasis en el uso relativo de medicamentos de amplio espectro e importancia crítica. El uso racional se refiere a la administración racional de antimicrobianos con el propósito de optimizar la eficacia clínica y minimizar el desarrollo de la resistencia. El "mejor uso posible" ("*stewardship*") de antimicrobianos es un concepto que se desarrolló como un enfoque interdisciplinario para asegurar la eficacia de los antibacterianos y su uso en las generaciones futuras.

Los principios básicos del concepto "*stewardship*" son las "5R":

- *Responsabilidad* (responsabilidad compartida entre el veterinario prescriptor y los ganaderos),
- *Reducción* (evitar el uso profiláctico y metafiláctico y utilizar los antibacterianos sólo para el tratamiento de un brote infeccioso),
- *Refinamiento* (combinación de diagnósticos fiables seguidos de un uso correcto de antibacterianos),
- *Sustitución* (uso de alternativas a disposición de los ganaderos tales como prebióticos y probióticos, ácidos orgánicos y butirato, sustancias procedentes de plantas) y
- *Revisión* (control regular de las medidas aplicadas con el objetivo de reducir a cero el uso de antibióticos).

Los objetivos generales de la práctica clínica veterinaria son abordar la salud y el bienestar de los animales, protegiendo al mismo tiempo la seguridad de los alimentos y la salud pública. Cuando se tome la decisión de utilizar antimicrobianos, los veterinarios deberán esforzarse en optimizar la eficacia terapéutica y en reducir al mínimo la resistencia a los antimicrobianos para proteger la salud pública y animal. El uso de antimicrobianos puede minimizarse a través de prácticas

2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos.**  
Arturo Anadón Navarro

preventivas cuidadosamente planificadas y ejecutadas, incluyendo programas de vacunación, bioseguridad, controles automatizados de ventilación y programas convencionales de manejo y cría de los animales. Estos programas son los pilares de las buenas prácticas de producción; la terapia antimicrobiana proporciona una herramienta importante para ayudar a los veterinarios a mantener la salud y el bienestar de los animales.

**Principios del uso prudente:** Los antimicrobianos pueden administrarse como mezclas en los piensos medicados sólo de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta. Para la administración vía agua de bebida o inyección, se puede permitir además el uso “*Extra-label*” (prescripción en cascada por vacío terapéutico fuera de las indicaciones de la etiqueta) si se establece la relación veterinaria válida entre el veterinario, el cliente y el paciente (VCPR) (AMDUCA, 1994). Sólo se permite el uso de medicamentos “*Extra-Label*” después de que se haya establecido una relación válida entre el veterinario, el cliente y el paciente (VCPR), y se hayan tenido en cuenta los antecedentes de la explotación de animales, así como los procedimientos de diagnóstico. El uso de antimicrobianos de importancia médica en animales está destinado a fines terapéuticos en dosis terapéuticas y bajo la supervisión de un veterinario.

Los productos deben administrarse de acuerdo con las recomendaciones del folleto/etiqueta del fabricante o en base a la experiencia clínica del veterinario que los atiende. Cuando hay varios grupos/rebaños en la granja con la enfermedad, las animales deben ser evaluadas para determinar el estado actual de la enfermedad y el riesgo de exposición a la misma. Sólo deben tratarse las naves animales clínicamente afectadas o que se consideren de riesgo definido. Las tasas de morbilidad y mortalidad deben ser evaluadas

cuidadosamente para determinar los protocolos de tratamiento. El menor número de animales enfermos y de riesgo deben ser tratados en una granja. Además, los programas de manejo, bioseguridad y vacunación deben ser reevaluados y se deben tomar las medidas correctivas que sean necesarias.

Las pautas generales para ayudar a los veterinarios a tomar decisiones sobre el uso de los antibacterianos por ejemplo en aves son las siguientes:

- La primera opción debe ser elegir el antimicrobiano aprobado con el espectro más estrecho y el nivel más bajo de importancia humana, con una expectativa razonable de eficacia clínica a las dosis indicadas en la etiqueta. Los antimicrobianos con un espectro más amplio o niveles más altos de importancia humana deben considerarse sólo cuando los antecedentes de la explotación, el juicio clínico o los resultados de cultivo y las pruebas *in vitro* de sensibilidad bacteriana indiquen que es poco probable que el espectro más estrecho y los antibacterianos menos importantes sean eficaces.
- Debe ser considerado primero el uso del antibacteriano de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta, siempre que la historia de la granja, los resultados de las pruebas *in vitro* de sensibilidad bacteriana, y el juicio clínico lo justifican.
- Se puede considerar el uso “*extra-label*” de antibacterianos administrados a través de agua de bebida o en inyección si el uso de antibacterianos de la misma clase respetando el folleto ha fracasado, si la historia de la granja o las pruebas *in vitro* de sensibilidad bacteriana lo indican, o si se basa en la experiencia clínica del veterinario que atiende al paciente. El uso de “*extra-label*” de antibacterianos debe estar dentro del contexto de una relación válida entre veterinario, cliente y paciente.
- *When farm history, results of in vitro antimi-*



2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos** •  
Arturo Anadón Navarro

*crobial susceptibility testing, or clinical judgment warrants the use of highly important antimicrobials, their use should be in accordance with labeled instructions before extralabel use is considered. Antimicrobial choice should be dictated by potency and site-of-infection drug concentrations derived from pharmacokinetic and pharmacodynamic data if available, with extended withdrawal periods as appropriate.*

Cuando el historial de la granja, los resultados de las pruebas *in vitro* de sensibilidad bacteriana, o el juicio clínico justifiquen el uso de antibacterianos de importancia crítica (CIAs), su uso deberá ajustarse a las instrucciones de la etiqueta antes de que se considere el uso de “extra-label”. La elección de los antibacterianos debe depender de la potencia y de las concentraciones del antibacteriano en el lugar de la infección basadas en los datos de PK/PD (farmacocinética/farmacodinamia) que se dispongan, con tiempos de espera prolongados, según proceda.

- *Use of critically important antimicrobials should be considered as a last resort based on all appropriate information after antimicrobials classified as important or highly important have been carefully considered and all other intervention strategies have failed.* El uso de CIAs debe considerarse como un último recurso basado en información apropiada, después de que los antimicrobianos clasificados como CIA o HIA hayan sido cuidadosamente considerados y todas las demás estrategias de intervención hayan fracasado (Anadón, 2017).
- Con cualquier régimen terapéutico de antibacterianos CIA o HIA, se recomienda el uso de antimicrobianos de espectro estrecho para evitar el uso excesivo de antimicrobianos de amplio espectro.
- Los antibacterianos bacteriostáticos deben ser considerados con precaución cuando se quieren tratar infecciones de carácter

crónicas debido a una disminución de los mecanismos de defensa primaria. En estos casos puede disminuir la eficacia de los antibacterianos bacteriostáticos. De la misma manera, cuando están implicados agentes inmunosupresores como la enfermedad infecciosa de la bolsa y el virus de la anemia del pollo, los antibacterianos bacteriostáticos pueden no ser clínicamente eficaces.

## Referencias

- Anadón, A. (2013). *Resistencia a los antibióticos y sus efectos en terapéutica. Estrategias y políticas sanitarias*. Discurso de Inauguración del Curso Académico 2013. Revista Anual Acadèmia de Ciències Veterinàries de Catalunya 8-15.
- Anadón, A. (2017). *Riesgos en salud pública por el uso, en animales de consumo, de antibióticos de importancia crítica para la medicina humana*. Vº Aniversario Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León. Académicos de Honor. Publicado por la Universidad de León y la Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León. pp. 83-156 (ISBN: 978-84-9773-888-0; Depósito Legal: LE-217-2017).
- Anadón, A.; Martínez-Larrañaga, M.R.; Ares, I. and Martínez, M.A. (2018). *Chapter 7. Regulatory aspects for the drugs and chemicals used in food producing animals*. In *Veterinary Toxicology*, Gupta, R.C (Ed.). Third Edition. Elsevier/Academic Press, San Diego, CA, USA. Pp. 103-131. (ISBN: 978-0-12-811410-0).
- AMDUCA (1994). *The Animal Medicinal Drug Use Clarification Act of 1994*.
- APUA (2010). *Raising Awareness for Prudent Use of Antibiotics in Animals*. Position paper of the global Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA). Prepared by Mary Wilson, M.D., and Melanie Tam Presented at WHO Expert meeting: Development of a policy-oriented guidance booklet for the



2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos** •  
Arturo Anadón Navarro

- European countries on Antimicrobial Resistance in a food safety perspective, Rome, Italy, 11-12 November 2010, October 22, 2010
- **Bennett, P.M.** (2008). *Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria*. British Journal of Pharmacology 153 (Suppl. 1), S347-S357.
  - **Carattoli, A.** (2009). *Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 53, 2227-2238.
  - **CDCP** (2015). *Centers for Disease Control and Prevention. Get Smart for Healthcare*. <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/inpatient-stewardship.html#Overview>.
  - **Chen, I.; Christie, P.J.; Dubnau, D.** (2005). The ins and outs of DNA transfer in bacteria. Science 310, 1456-1460.
  - **EC** (2015) *Commission notice. Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine* (2015/C 299/04) (OJ No. C 299, 11.09.2015).
  - **EC** (2018). *DG Health and Food Safety. Overview report Non-EU countries' national policies and measures on antimicrobial resistance*. Publications Office of the European Union, Luxembourg. ISBN 978-92-79-43534-8.
  - **EMA** (2016). *Updated Advice on the Use of Colistin Products in Animals within the European Union: Development of Resistance and Possible Impact on Human and Animal Health*. EMA/CVMP/CHMP/231573. pp. 1-56.
  - **Hao, H.; Cheng, G.; Iqbal, Z.; Ai, X.; Husain, H.I.; Huang, L.; Dai, M.; Wang, Y.; Liu, Z.; Yuan, Z.** (2014). *Benefits and risks of antimicrobial use in food producing animals*. Frontiers in Microbiology 5:288
  - **Carattoli, A.** (2013). *Plasmids and the spread of resistance*. Internal Journal of Medical Microbiology 303, 298-304.
  - **CDCP** (2015). *Centers for Disease Control and Prevention. Get Smart for Healthcare*. <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/inpatient-stewardship.html#Overview>.
  - **CE** (2015). *Decisión de Ejecución de la Comisión de 16.3.2015 relativa, en el marco del artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, a las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos veterinarios que contienen «colistina» para administración por vía oral*. Bruselas, 16.3.2015 C(2015) 1916 final).
  - **Donoghue, D.J.** (2003). *Antibiotic residues in poultry tissue and eggs: Human health concerns?* Poultry Science 82, 618-621.
  - **EMA** (2014). *Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals*. EMA/381884/2014. 1 August 2014.
  - **EMA** (2016). *Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health*. 27 July 2016 EMA/CVMP/CHMP/231573/2016.
  - **Kemper, N.** (2008). *Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment*. Ecological Indicators 8, 1-13.
  - **Madec, J.Y.; Poirel, L.; Saras, E.; Gourguechon, A.; Girlich, D.; Nordmann, P.; Haenni, M.** (2012). *Non-ST131 Escherichia coli from cattle harbouring human-like bla<sub>CTX-M-15</sub>-carrying plasmids*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 67, 578-581.
  - **Novick, R.P.** (1987). *Plasmid incompatibility*. Microbiological Reviews 51, 381-395.
  - **O'Neill, J.** (2016). *Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations*. Review on Antimicrobial Resistance. Mayo 2016
  - **Thomas, C.M.; Nielsen, K.M.** (2005). *Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria*. Nat. Rev. Microbiol. 3, 711-721.
  - **U.S.** (2013). *Department of Health and Human Services, Centers for Disease Con-*

2ª Sesión - Conferencia • **Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos** •  
Arturo Anadón Navarro

- ontrol and Prevention. *Antibiotic Resistance Threats in the United States*.
- VICH (2010). *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General Approach to Testing-VICH Guideline 33 Recommended for Adoption at Step 7 of the VICH Process in February 2009 by the VICH SC for implementation in February 2010*. VICH. Brussels, 2010.
  - VICH (2013). *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI. Guideline 36(R)*. Adopted at Step 7 of the VICH Process by the VICH Steering Committee in May 2012. VICH. Brussels, 2013.
  - VICH (2015). *GL54 Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: General Approach to Establish an Acute Reference Dose (ARfD)*. Currently released at Step 4 for consultation and review (February 2015). VICH. Rockville, MD.
  - Walsh, T.R.; Wu, Y. (2016). *China bans colistin as a feed additive for animals*. The Lancet Infectious Diseases 16, 1102–1103.
  - Wang, Y.; Zhang, R.; Li, J.; Wu, Z.; Yin, W.; Schwarz, S.; Tyrrell, J.M.; Zheng, Y.; Wang, S.; Shen, Z.; Liu, Z.; Liu, J.; Lei, L.; Li, M.; Zhang, Q.; Wu, C.; Zhang, Q.; Wu, Y.; Walsh, T.R.; Shen, J. (2017). *Comprehensive resistome analysis reveals the prevalence of NDM and MCR-1 in Chinese poultry production*. Nature Reviews Microbiology 2, 16260.
  - White House (2015). *National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria. March 2015*. [https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national\\_action\\_plan\\_for\\_combating\\_antibioticresistant\\_bacteria.pdf](https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibioticresistant_bacteria.pdf).
  - WHO (2013). *World Health organization. fifth Meeting of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial resistance*. Bogotá, Colombia, September 2013.
  - WHO (2014). *Antimicrobial resistance global report on surveillance*. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Accessed October 30, 2015.
  - WHO (2015). *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*. Geneva: World Health Organisation.

## 2ª Sesión - Mesa redonda

# Programa oficial control de antibacterianos en producción primaria

✿ Francisco Javier Sidrach de Cardona ✿

Servicio de Sanidad Animal.

Dirección General de Agricultura, Ganadería, Pesca y Acuicultura

El desarrollo de resistencia a los antibióticos es considerado en la actualidad como uno de los mayores problemas de salud pública, este problema tiene causas multifactoriales que implica tanto a la Asistencia sanitaria, Salud Pública y a la Sanidad Animal.

Por ello a través y bajo la coordinación de la Agencia española del medicamento y productos sanitarios se aprueba en el 2014 el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), en el que participan seis ministerios (Sanidad, Agricultura, Economía, Interior, Defensa y Educación), todas las comunidades autónomas, sociedades y asociaciones científicas y profesionales, laboratorios de referencia, plataformas profesionales, expertos externos, así como universidades y organizaciones colegiales y que trabajan en conjunto y en consonancia con Europa, bajo la perspectiva del concepto “una única salud” (“One Health”), una perspectiva que engloba salud humana, sanidad animal y medio ambiente.

El objetivo primor-

dial del PRAN es reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos.

En el desarrollo del PRAN a nivel de la Región de Murcia es la Dirección General de Agricultura, Ganadería, Pesca y Acuicultura la competente de su ejecución en el ámbito de las competencias de la producción primaria ganadera.

En el gráfico siguiente se detalla las competencias de las diferentes unidades de esta D.G. y de la unidad administrativa encargada de la ejecución de los diversos programas que tienen incidencia en el desarrollo del PRAN, el Servicio de Sanidad Animal, como competente en el control tanto de la higiene de las explotaciones ganaderas y de la prescripción,



2ª Sesión - Mesa redonda • Programa oficial control de antibacterianos en producción primaria •  
F. Javier Sidrach de Cardona



aplicación y registro de los medicamentos que se usan en este ámbito, como en el uso de estos medicamentos en la alimentación animal.

El universo de control de los diferentes programas de control que se llevan a cabo abarca más de seis mil explotaciones de las diversas especies ganaderas así como la actividad profesional de los más de 900 veterinarios prescriptores.

Asimismo y en relación al uso de los medicamentos en la producción ganadera vehiculados por el pienso están autorizados en la Región treinta y ocho fabricantes.

**El PRAN se organiza en diversas líneas estratégicas:**

- VIGILANCIA del consumo y de las resistencias de antibióticos en nuestro país: en la población, en los hospitales, centros de salud, granjas y explotaciones ganaderas.
- CONTROL del desarrollo de resistencia a los antibióticos.

- PREVENCIÓN basada en el fomento de las buenas prácticas de higiene y de otras medidas que permitan la prevención de infecciones en los hospitales, atención primaria, y granjas y por tanto disminuir el uso de antibióticos.
- INVESTIGACIÓN; para mejorar el conocimiento de las causas y las consecuencias de la aparición y diseminación de las resistencias a antibióticos.
- FORMACIÓN, de los profesionales de la salud.
- COMUNICACIÓN, que debe sensibilizar al consumidor sobre la problemática de las resistencias a antibióticos.

Dentro de estas líneas estratégicas las principales acciones planteadas dentro del ámbito de la sanidad animal son:

2ª Sesión - Mesa redonda • Programa oficial control de antibacterianos en producción primaria •  
F. Javier Sidrach de Cardona



Dentro de la monitorización del consumo hay que destacar el Proyecto ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) por el que las comerciales detallistas de medicamento veterinarios, autorizadas declaran anualmente los antimicrobianos que distribuyen, al objeto de poder evidenciar de forma objetiva las tendencias en el uso de estos medicamentos, tendencia que con los últimos datos publicados demuestran una tendencia a la baja pero aún insuficiente para los objetivos marcados.

Es de destacar en la observación de los datos la diferencia de uso de los antimicrobianos entre los diversos países que declaran, diferenciándose y significándose España por el uso de los antimicrobianos, mayoritariamente en forma de premezcla medicamentosa para su inclusión en los piensos.

Otro nivel de vigilancia es el consumo por especie a nivel de granja, dato que con la publicación del R.D 191/2018 de 6 de abril por el que se establece la transmisión electrónica, a partir de enero de 2019, de las prescripcio-

nes veterinarias de antibióticos destinados a animales productores de alimentos.

Este R.D obliga mediante el desarrollo de una base de datos homogénea y conectable, a que los profesionales veterinarios proporcionen a la administración, al menos mensualmente, los datos de sus prescripciones al objeto de conocer el consumo real de antimicrobianos en cada explotación y así adoptar medidas, en el caso de resultar necesarias, para la promoción de un uso prudente de estos medicamentos.

Otra acción de gran importancia, por lo que supone de implicación de los diversos sectores ganaderos es la puesta en marcha de los Programas de reducción "REDUCE" que han supuesto una apuesta decidida de los sectores en principio de producción de ganado porcino con su programa de "REDUCE COLISTINA" y después de otros como el de la cunicultura, aves y vacuno de carne han supuesto una apuesta decidida por la drástica disminución del uso de antibióticos. Este hecho se ha visto reflejado en los programas

2ª Sesión - Mesa redonda • **Programa oficial control de antibacterianos en producción primaria**  
*F. Javier Sidrach de Cardona*

de control de las prescripciones veterinarias que se llevan a cabo en todas las especies y en particular en porcino y avicultura en los que los resultados de los controles evidencian no solo una disminución de la prescripción sino una mejora cualitativa de la misma.

Por último como acción importante es la categorización de los antibióticos en veterinaria según sean de elección, último recurso o de uso restringido facilitando la elección de los facultativos de aquellos principios activos que preferentemente no supongan un riesgo para el mantenimiento de las resistencias.

Para finalizar hacer un recordatorio literal a **Sir Alexander Fleming** que ya en su día predijo:

*“Hay reglas sencillas para el uso de la Penicilina: usarla sólo para los microbios que sean vulnerables a ella, aplicar la dosis indicada y que el tratamiento dure lo suficiente para eliminar la infección; siguiendo estas reglas, todos quedarán satisfechos; de lo contrario, el resultado será decepcionante.”*

**SIR ALEXANDER FLEMING**



## 2ª Sesión - Mesa redonda

# Líneas de trabajo sobre resistencias a antimicrobianos. Actuaciones en el S.S.A.Z. 2016-2017

✿ María Inés Villa López ✿

Servicio de Seguridad Alimentaria y Zoonosis (S.S.A.Z.).

Dirección General de Salud pública y Adicciones. Consejería de Salud de Murcia

### Introducción

Las actuaciones del “PROGRAMA DE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN ALIMENTOS”, llevadas a cabo en el Servicio de Seguridad Alimentaria y Zoonosis (SSAZ) se basan en 3 actividades diferentes, basadas en el mandato de la Decisión (UE) 2013/652: el estudio de resistencia a antimicrobianos en el *E. coli* comensal en carne fresca y los estudios de resistencias a antimicrobianos en *Salmonella* spp en canales, y en el análisis de datos del Programa de Patógenos Emergentes: la detección de diferentes genes de resistencia y correlación con la presencia de los patotipos STEC y EAEC en *E. Coli* en diversos alimentos.

### Desarrollo de las actividades y resultados

#### Vigilancia normativa legal (carácter anual):

Las actividades de muestreo se realizan sobre diferentes especies según el año, siendo las muestras de los años pares realizadas sobre aves (pollos y pavos) y las de años impares sobre ungulados (porcino y bovino), enviándose las muestras refrigeradas, al CNA dentro de las 24 horas tras su recogida. La exposición presentada, recoge los resultados de estas actividades en la C.A de Murcia durante los años 2016 y 2017.

Los resultados de los años 2016 y 2017 se detallan a continuación:

- Año 2016. Muestras de *E. coli* comensal aisladas en carne de ave (broiler):
  - El 80% de muestras fueron positivas a AmpC y ESBL.
- Año 2016. Resultados de las cepas de *Salmonella* aisladas en canales de ave:
  - El 100% presentaba al menos 1 gen de resistencia a **Ciprofloxacina**
  - En el 60% se detectó resistencia también a: **Ac. Nalidísico, Colistina.**
- Año 2017. Resultados de las muestras de *E. coli* en carne de porcino y bovino:
  - Un 30% de los *E. coli* aislados eran productores de enzimas AmpC y ESBL\*
- Año 2017. Resultados de las cepas de *Salmonella* aisladas en porcino/vacuno
  - **Porcino:** SIN RESISTENCIAS 50% // MULTIRRESISTENCIAS 50% al menos a tres antimicrobianos: Sulfametoxazol, trimetoprim, Ciprofloxacina, Tetraciclina, Azitromicina, Cloranfenicol, Ampicilina y Gentamicina.



2ª Sesión - Mesa redonda • **Líneas de trabajo sobre resistencias a antimicrobianos.**  
**Actuaciones en el s.s.a.z. 2016-2017•**  
*María Inés Villa López*

**Programa de “Programa de Patógenos Emergentes en Alimentos”**

Los datos presentados relativos a la patogenicidad del *E. coli* y su correlación con las resistencias a antimicrobianos, han sido publicados por la Unidad de Patogénesis Microbiana de la Facultad de Veterinaria de la Universidad De Murcia y proceden de las actividades que se han llevado a cabo durante los años 2016 y 2017, promovidas desde este Servicio y son a básicamente los siguientes:

- El ADN del patotipo STEC se detectó en el 20% muestras cárnicas y el 11% de vegetales .
- El ADN del patotipo EAEC sólo se detectó en productos cárnicos en un 2%.

El 98% de ADN de *E.coli* analizado en este estudio presentan al menos un gen de resistencia a antibióticos, la mayoría  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido:

- Se observa una correlación entre los genes de virulencia, presentes en las cepas patógenas STEC y en genes de resistencia a las tetraciclinas .
- Correlación positiva entre resistencias a B-lactámicos y tetraciclinas.
- Genes portadores de resistencia aislados mayormente en carne.

## 2ª Sesión - Mesa redonda

# Uso racional de antibióticos: Vacunemos

 **Guillermo Ramis Vidal** 

Profesor de la Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia

### Introducción

La producción animal es una de las principales actividades económicas de la Unión Europea, y además cumple una función –nunca lo olvidemos– estratégica: suministrar alimentos de calidad a la población. Sin embargo, hoy la producción animal se enfrenta a retos muy importantes: cómo producir de forma económica, pero además sostenible, respetuosa con el bienestar de los animales y con el medioambiente. Y además se encuentra envuelta en diversas polémicas, muchas veces alimentadas por la demagogia y el desconocimiento.

Uno de los puntos más conflictivos actualmente es el uso de antibióticos en producción animal. La presencia de residuos de estos biocidas en la carne es inaceptable y para ello existen los periodos de supresión. Pero además, en los últimos años se ha señalado a la producción de animales como uno de los riesgos potenciales en la generación de bacterias potencialmente patógenas para el humano con resistencias a los antibióticos. Algunas cifras nos ayudan a comprender esta controversia: en Estados Unidos, el 70% de los antibióticos que se producen se destinan a producción animal y se estima que unas 70.000 personas mueren al año en el mundo como consecuencia de lo que se ha venido a denominar como “superbacterias superresis-

tentes”. Nos enfrentamos a una realidad tangible: el uso poco racional de antibióticos en ganadería podría terminar produciendo alguna resistencia que se podría transmitir entre especies hasta llegar a una especie patógena para el ser humano. Aunque aún no se ha podido demostrar un evento de este tipo.

Lo cierto, es que año tras año aumentan las cepas de bacterias resistentes a antibióticos, y por esta razón habrá que racionalizar el uso de antibióticos en ganaderías...y en el humano. Los antibióticos en ganadería hoy se usan en su mayoría como profilácticos frente a las distintas patologías que pueden afectar a los animales de abasto. Esto es así por dos motivos: los antibióticos son baratos y muy eficaces. Pero generan mala imagen para el sector, sobre todo cuando de exportar se trata: el mercado europeo o el asiático es más reactivo al uso indiscriminado de antibióticos que el nacional.

Y las resistencias, ¿van a causar la extinción de la humanidad? ¿Aparecerá la temida pandemia que acabe con nosotros por este motivo? Pues, sinceramente, no lo creo. Solo cabe recordar algunos datos: el ser humano, entendido como el primer *Homo sapiens* datado, apareció sobre la faz de la tierra hace 200.000 años. Y ya tenía un comportamiento propio de homínido hace 166.000 años. Los antibióticos aislados o sintéticos existen

2ª Sesión - Mesa redonda • **Uso racional de antibióticos: Vacunemos** •  
Guillermo Ramis Vidal

desde 1940....aún no tienen ni un siglo de historia. Por tanto, la humanidad es capaz de sobrevivir sin antibióticos. Pero puede sufrir una regresión en su estado de salud. ¿Queríamos para nuestros hijos la salud que tuvieron nuestros bisabuelos? Yo no. Por tanto, se hace perentorio empezar a cambiar nuestra estrategia de profilaxis e intentar evitar los antibióticos excepto cuando sean una herramienta terapéutica.

Una de las principales estrategias que estamos obligados a utilizar es la vacunación. Sin duda, entre todas las alternativas que tenemos a nuestro alcance, los biológicos son las herramientas con mayor desarrollo tecnológico y con más ciencia. Y no olvidemos que son los que tienen que demostrar eficiencia, seguridad, inocuidad y muchas más cosas antes de ser registradas en la UE.

### **Vacunemos... pero no tan fácil**

Si nos centramos en porcino, la disponibilidad de vacunas es asimétrica: la disponibilidad de vacunas frente a patógenos respiratorios y sistémicos es inacabable, pero las vacunas frente a patógenos entéricos no es tan amplia. Una de las razones es la diferencia en las necesidades inmunes para la defensa del respiratorio o del digestivo. La protección de mucosa digestiva se basa en IgA y hasta hace poco tiempo las vacunas frente a patógenos entéricos no eran muy eficaces produciendo este tipo de inmunoglobulinas. Y la administración parenteral tampoco es el mejor para que se produzcan este tipo de anticuerpos. Hoy eso ha cambiado y cada vez tenemos más vacunas disponibles.

Otro de los escollos es el momento de la vacunación. Las inmunidades maternas, que protegen al animal durante la lactación empiezan a desaparecer a las tres semanas como media. Por este motivo, muchas vacunas tienen su momento ideal de vacunación en ese momento. Y tenemos que decidir que

vacunas ponemos, puesto que sabemos que poner simultáneamente varias vacunas puede producir una ausencia –o al menos deficiencia– en la producción de inmunidad frente a los antígenos. Una opción sería usar a las madres para prolongar esa inmunidad materna y reforzarla. Pero esto requiere un manejo muy adecuado en las parideras para conseguir que los lechones se encalostren adecuadamente. Y encontramos el segundo escollo: las líneas genéticas actuales se han seleccionado para ser hiperprolíficas y no es raro que una cerda para 20 lechones. Es muy difícil que todos los lechones tomen el suficiente calostro y además esto requiere un manejo muy ficil.

### **Son eficientes las vacunas**

En un momento donde en humanos se plantean si el uso de vacunas generalizado es bueno... y se intenta relacionar las vacunaciones con ciertas patologías en los niños (sin ninguna evidencia científica, todo hay que decirlo), los veterinarios queremos tener cada vez más vacunas.

Vamos a poner tres vacunas que son claramente ejemplos de la eficacia de los biológicos.

- *Vacuna frente a PCV2:*

Esta vacuna, aparecida en la primera década de este siglo, ha sido una de las vacunas más eficaces nunca desarrolladas en porcino. Circovirus porcino tipo 2 (PCV2) es la condición necesaria para que se produzcan diversas patologías, siendo las más importante el síndrome de desmedro multitisémico postdestete. Hasta la aparición de vacunas frente al patógeno, causaba unas pérdidas muy importantes en la industria porcina mundial. Se calcula que el segundo año de uso se pusieron en el mercado casi 1.000.000 de cerdos más que el año anterior sin aumento de censo ni otras variaciones (solo en España), lo que es una

2ª Sesión - Mesa redonda • **Uso racional de antibióticos: Vacunemos** •  
Guillermo Ramis Vidal

consecuencia directa de la reducción de la mortalidad derivada del uso de la vacuna. Esta vacuna es hoy una de las indiscutibles en cualquier programa de vacunación donde existe este virus (que es en todos los países con porcicultura industrial).

- *Vacuna frente a E. coli:*  
Escherichia coli es una de las principales bacterias afectando a los lechones, en cualquiera de las edades; desde las 12 horas hasta las 14 semanas de vida. Hasta hace algunos años, las vacunas frente a esta bacteria se estaban pensando para la vacunación de cerdas con la idea de reforzar la inmunidad maternal. Pero esto ha cambiado. Hoy existen vacunas para la vacunación de lechones de forma directa, tanto por la vía parenteral como por la vía oral. La primera vía hasta hace poco se creía que no estimulaba bien la producción de IgA, pero las tecnologías actuales han superado esta barrera. Las vacunas vía oral, utilizan la vía de infección natural (oro-fecal) lo que es muy adecuado para la generación de inmunidad local. Esta vacuna se convertirá en una de las estrellas del futuro para la reducción del uso de antibióticos, ya que la colibacilosis es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en el porcino
- *Vacuna frente a Lawsonia intracellularis:*  
Este patógeno, responsable de la ileitis proliferativa, es uno de los más prevalentes en los cerdos. Paradójicamente, ya hace casi dos décadas que existe una vacuna muy eficaz frente a ella, pero su uso ha estado limitado por el uso extendido de antibióticos; suele coincidir en patocronia con la disentería producida por Brachyspira hyodysenteriae, y frente a esta no hay vacunas. Y se da la casualidad de que los antibióticos eficaces frente a una, lo son también frente a la otra. Esto hace que los productores

decidan no usar la vacuna cuando al fin y al cabo, van a tener que usar antibióticos frente a la otra bacteria. Sin ningún tipo de dudas, la limitación del uso de antimicrobianos como profiláctico, producirá de forma colateral un incremento en el uso de la vacuna frente a L. intracellularis.

### Conclusiones

Se abre un nuevo escenario para la producción animal en la que no podremos usar antibióticos de una forma tan extensa como hemos venido haciendo, esto conllevará que se tengan que usar otras estrategias entre las que están las vacunas. Aunque éstas por sí solas no serán suficiente para contener todas las patologías que afectan a los cerdos. Siendo conscientes de que ninguna solución alternativa tendrá la misma potencia que los antibióticos, debemos buscar la mejor combinación de elementos (vacunas, probióticos, prebióticos, simbióticos, enzimas, nutracéuticos, etc...) que conlleven un mejor control de los patógenos en la realidad de cada granja.

## 3ª Sesión - Conferencia

# El Plan Nacional de resistencia a los antibióticos

### Resumen

 **Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga**   
Directora de la Agencia Española del Medicamento  
y Productos Sanitarios

La aparición y propagación de las infecciones causadas por bacterias que son resistentes al tratamiento con antibióticos constituye una de las amenazas más graves a las que se enfrenta la salud pública y supone uno de los retos más importantes para la medicina moderna.

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos se debe a diversos factores, pero el uso inapropiado e indiscriminado de los antibióticos, es uno de los que más contribuyen a la aparición de este fenómeno, que causa un gran impacto clínico, epidemiológico y microbiológico.

Se trata de un problema global que afecta tanto a la salud humana como a la sanidad animal, así como a la ganadería, la agricultura, el medio ambiente, el comercio y, por tanto, la economía mundial. Esta circunstancia es la que razona el enfoque *One Health* o de “una única salud” que propugnan los organismos internacionales y que integra actuaciones coordinadas en las áreas de salud humana, sanidad animal y medio ambiente.

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) fue aprobado en el año 2014 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud y por la Conferencia Intersectorial de Agricultura con un período de vigencia de cinco años (2014-

2018) y un enfoque integral o “*One Health*”, que contempla salud humana, sanidad animal y medio ambiente.

### 3ª Sesión - Mesa redonda

# La lucha contra la resistencia bacteriana y el papel de la farmacia comunitaria

## Resumen

 **César Nebot Monferrer** 

Prof. del Centro de la Defensa de San Javier

La resistencia bacteriana se encuentra entre las amenazas mundiales más preocupantes. Esta respuesta adaptativa de ciertas bacterias les permite sobrevivir a la acción antimicrobiana. Tras el uso de antimicrobianos, un espacio en el que sólo sobrevivan bacterias resistentes propicia su proliferación ante la ausencia de competencia en el medio vital. Así pues, la adaptación a un medio en el que el equilibrio poblacional ha sido violentado, tras la irrupción de antimicrobianos, es una explicación que entraña una dimensión tanto espacial como temporal.

Desde hace tiempo la investigación ha puesto el foco en el mal uso de los antibióticos como una de las causas posibles para el desarrollo de las resistencias. Así pues, para hacer frente a esta amenaza, las autoridades sanitarias en España han priorizado la implantación de los PROAs, Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos en hospitales y centros de salud de forma que se empleen los antibióticos sólo cuando son necesarios, de forma eficaz ante la bacteria objetivo y que tiendan a generar menos resistencia.

Recientemente, han proliferado investigaciones que analizan econométricamente las series epidemiológicas sobre infecciones de bacterias resistentes al entenderse como fenómeno que responde a ciertos factores ex-

plicativos extendidos en el tiempo. Por otra parte, también se incide en el aspecto ecológico de las poblaciones bacterianas y la incidencia de la presión antimicrobiana sobre dichas poblaciones. Desde este punto de vista temporal y espacial, es relevante estudiar la posible relación causal por transferencia de resistencias entre los centros de atención primaria, donde la práctica de la farmacia comunitaria dispone de una papel crucial, y la atención hospitalaria.

Actualmente, en el marco del proyecto TSA-RINAS, un grupo de epidemiólogos, médicos y estadísticos y econométricos hemos estudiado para seis ciudades europeas estas relaciones de la resistencia bacteriana en el tiempo, con retardos respecto del uso de antibióticos, así como del comportamiento espacial entre centros hospitalarios y de atención primaria. Hemos constatado con técnicas econométricas que la resistencia bacteriana detectada en centros de atención primaria viene precedida por la hospitalaria y en ocasiones relaciones temporales en las que la resistencia hospitalaria vendría precedida por la detectada en atención primaria. Estudiar estas relaciones de precedencia y su dimensión temporal son claves para poder entender el papel que puede jugar la práctica en la farmacia comunitaria en la lucha contra la resistencia bacteriana.

### 3ª Sesión - Mesa redonda

# Epidemiología. Bacterias resistentes.

## Estrategias de prevención

### Resumen

 **Rosa María Blázquez Garrido** 

Jefa de Servicio de Microbiología del Hospital Morales Meseguer

En los últimos años se ha producido un rápido incremento en la incidencia de infección y de colonización por bacterias multi-resistentes tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes ambulatorios. Este incremento está en relación con el uso y abuso de los tratamientos antimicrobianos, que ejercen una presión selectiva sobre las bacterias, favoreciendo la selección de cepas resistentes en pacientes sometidos a antibioterapia de amplio espectro.

Muchas de estas bacterias tienen facilidad para diseminación clonal entre pacientes favoreciendo la transmisión cruzada y pudiendo originar brotes de diferente envergadura. Esto unido al hecho de que las infecciones por bacterias multi-resistentes se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad, además de un incremento significativo de la duración de la hospitalización y del coste sanitario global, han dado lugar a que el desarrollo de resistencias se convierta en un grave problema de salud pública que ha hecho saltar las alertas de todas las instituciones sanitarias.

Consciente del riesgo que supone este fenómeno, el Ministerio de Sanidad puso en marcha en 2014 el Plan Nacional Resistencia Antibióticos que está basado en diferentes estrategias para abordar el problema. Una de estas estrategias va dirigida a evitar la transmi-

sión de estas bacterias incidiendo en sistemas de vigilancia microbiológica y precauciones de control de la transmisión (medidas ambientales, aislamientos, descolonización...)



### 3ª Sesión - Mesa redonda

# Seguimiento antibiótico en el Hospital

## Resumen

 **María Dolores Nájera Pérez**   
Farmacéutica del Hospital Morales Meseguer

La política de antibióticos es el conjunto de estrategias y actividades llevadas a cabo para organizar el tratamiento antimicrobiano en el hospital, y conseguir resultados en salud para los pacientes.

En la actualidad, el aumento de las resistencias a los antibióticos, así como el reducido número de antibióticos comercializados últimamente, hacen que la política de antibióticos sea necesaria e importante.

En los hospitales, la Comisión de Infecciones es la responsable de establecer esta política antibiótica y entre sus funciones podemos destacar el análisis de la epidemiología de las infecciones del centro, las medidas para su prevención y control, la mejora del uso apropiado de los antimicrobianos, estableciendo dosis y duración adecuadas, la formación y la producción de conocimientos, así como el establecimiento de guías consensuadas.

Para llevar a cabo estas funciones la Comisión de Infecciones debe desarrollar el PROA a través de un equipo multidisciplinar, con liderazgo profesional, que cuente con el apoyo institucional y los recursos necesarios.

Repasaremos en la sesión los objetivos del programa PROA, y el papel del farmacéutico dentro del equipo multidisciplinar de la Comisión de Infecciones. El farmacéutico colabora en la elaboración de las guías de tratamiento, en el seguimiento de los tratamientos

haciendo hincapié en la monitorización de las dosis y duración de tratamientos adecuadas, así como en llevar a cabo el análisis del consumo de los antimicrobianos.



**Las Academias de Alfoso X el Sabio, de Medicina y Cirugía,  
"Santa María de España" de Farmacia  
y de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia**

*Ciclo conmemorativo*

**'Centenario de la Gripe Española  
(1918-2018)'**

**Bienvenida y presentación del Ciclo**

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

**Participantes**

**D. Luis Miguel Pérez Adán**  
Académico Correspondiente de la Academia Alfoso X el Sabio

**D. Enrique Viviente López**  
Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**D. David C. de la Fe Rodríguez**  
Catedrático de Sanidad Animal. Universidad de Murcia

**D. Fernando López Azorín**  
Académico de Número de la Academia "Santa María de España" de Farmacia

15, 19, 26 de noviembre y 10 de diciembre de 2018

## Centenario de la Gripe Española (1918-2018)



Presentación del ciclo conmemorativo del Centenario de la Gripe Española (1918-2018), de izquierda a derecha: D. Blas Antonio Marsilla de Pascual, D. José Carlos Vicente López, D. Juan González Castaño, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla y D<sup>a</sup>. Isabel Tovar Zapata.

La Epidemia de Gripe de 1918 (también conocida como la gran epidemia de gripe, la gran gripe o la gripe española) fue una pandemia de gripe de inusitada gravedad. A diferencia de otras epidemias de gripe que afectaron básicamente a niños y ancianos, en este caso, muchas de sus víctimas fueron jóvenes y adultos en buen estado de salud, y animales, entre ellos perros y gatos. Es considerada la pandemia más devastadora de la historia humana, ya que en solo un año mató entre 20 y 40 millones de personas.

En Estados Unidos la enfermedad se observó por primera vez en Fort Riley (Kansas) el 4 de marzo de 1918, aunque ya en el otoño de 1917 se había producido una primera oleada en al menos catorce campamentos militares. Los investigadores sospechan que la enfermedad apareció en el Condado de Haskell, en abril de 1918, y en algún momento del verano de ese mismo año, este virus sufrió una mutación que lo transformó en un agente infeccioso letal.

El primer caso confirmado de la mutación se dio el 22 de agosto de 1918 en Brest, el puerto francés por el que entraban la mitad de las tropas estadounidenses aliadas en la Primera Guerra Mundial.

Recibió el nombre de Gripe Española porque la pandemia recibió una mayor atención de la prensa en España que en el resto de Europa, ya que España no se vio involucrada en la guerra y por tanto no censuró la información sobre la enfermedad.

En consonancia con esta efemérides, la Academia Alfonso X el Sabio, y las de Medicina, Farmacia y Veterinaria, con responsabilidad directa y compartida en el ámbito de la salud, han unido, una vez más, sus esfuerzos para diseñar un Ciclo conmemorativo del Centenario de la Gripe Española (1918-2018), que se celebrará a lo largo de los meses de noviembre y diciembre, con el siguiente programa provisional:

			
<b>CICLO CONMEMORATIVO DEL CENTENARIO DE LA GRIPE ESPAÑOLA</b> <b>1918-2018</b> <i>Academias de Ciencias Veterinarias, de Medicina y Cirugía, Alfonso X el Sabio y de Farmacia</i>			
	<i>La larga y dramática historia de una enfermedad y su incidencia en la Ciudad de Cartagena</i>	<i>D. Luis Miguel Pérez Adán. Académico Correspondiente de la Academia Alfonso X el Sabio</i>	<b>15/Noviembre/2018</b> <i>(jueves)</i>  19,00 horas
	<i>La Medicina frente al virus de la gripe a lo largo de un siglo</i>	<i>D. Enrique Viviente López. Académico de Número de la Real Academia de Medicina</i>	<b>19/Noviembre/2018</b> <i>(lunes)</i>  19,00 horas
	<i>Un siglo compartiendo riesgo desde el ámbito veterinario</i>	<i>D. David C. De la Fe Rodríguez. Catedrático de Sanidad Animal, Universidad de Murcia</i>	<b>26/Noviembre/2018</b> <i>(lunes)</i>  19,00 horas
	<i>La gripe y la Farmacia, un camino conjunto</i>	<i>D. Fernando López Azorín. Académico de Número de la Academia de Farmacia</i>	<b>10/Diciembre/2018</b> <i>(lunes)</i>  19,00 horas
<p align="center"> <i>Salón de Actos de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia</i>  <i>Plaza Preciosa s/n. Murcia. Edificio Museo Arqueológico</i> </p>			

## Imágenes



# La gripe y la farmacia: un camino conjunto

 **Fernando López Azorín** 

Académico de Número de la Academia "Santa María de España" de Farmacia

## La pandemia de gripe de 1918

### Antecedentes/epidemias

- Enfermedad mencionada por Hipócrates.
- Siglo XIV:
  - Villani en 1358 en Florencia: sedebe a "influenza di freddo" o "di stelle".
  - Se asocia al frío o a las estrellas, por teorías astrológicas vigentes. Por ello se denomina *influenza*.
- Epidemias:
  - 1510, 1580, 1675, 1693, 1729-33, 1742-43.
  - En 1742 Sauvage asoció el término "*Grippe*" (del francés *gripper*=agarrar).
  - 1762, 1768, 1789-90, 1799-1800.
  - 1803, 1830, 1836-37.
  - 1889-90, origen en Asia Central hacia San Petesburgo, "Gripe rusa".
  - **1918-19 Pandemia mal llamada "Gripe española"**.
  - 1946-47 "gripe italiana".
  - 1957-58 Pandemia de gripe asiática.
  - 1968-69 Pandemia de Hong Kong.
  - 1997 brote de gripe aviar.
  - 2009 pandemia de gripe A, de cepa H1N1n.

Brotos de la pandemia de gripe 1918:

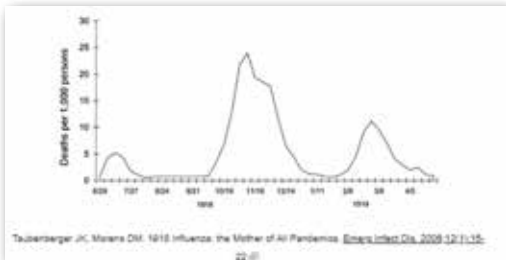
- **Primer brote:** Universal, más benigna
  - Marzo de 1918: Comienzo en un campamento militar en Kansas. Rápida extensión hacia Europa por el gran movimiento de tropas.
  - Abril: primeros casos en Burdeos y Brest. Se extiende por Francia e Italia.
  - **Mayo: penetra en España**, Portugal y Grecia.
  - Junio: extensión universal, toda la cuenca mediterránea, Escandinavia, Caribe, China... En el verano desaparece.
- **Segundo brote:** Gran epidemia de otoño, gran poder de contagio y letalidad.
  - Comienzo explosivo y simultáneo en muchos países.
  - En octubre millones de muertos en todos los continentes, excepto Oceanía. En Alaska una mortalidad del 90% en algunas poblaciones esquimales.
  - Tasa de mortalidad de 6-8%. Remite antes de comenzar el invierno.
- **Tercer brote:** Desde febrero a mayo de 1919. Alta mortalidad y complicaciones, aunque menor extensión, no universal. Alto número de víctimas, pero menor.



- **Cuarto brote:** En invierno de 1920, menos grave y afectó más a niños.

### Peculiaridades

- ✓ Coincidió con el desarrollo de la Primera Guerra Mundial.
- ✓ Es la **pandemia más grave:** entre 40 y 50 millones de muertes en todo el mundo.
- ✓ **Mayor tasa de mortalidad de 2-3%** (en otras fue inferior a 0,2%).
- ✓ **Afectó principalmente a grupo de población joven entre 20 y 45 años**, además de grupos afectados por la gripe estacional, que afecta más a edades extremas de niños y ancianos.
- ✓ **No se conoce el agente etiológico.**
- ✓ No había nacido la Virología.
- ✓ **No hay terapia específica.**



Evolución de la pandemia de gripe de 1918-19

### Incidencia en España

- Varias mentiras: ni comenzó en España, ni fue el país con más víctimas.
  - España fue neutral en guerra, pero si hubo tránsito de tropas por ferrocarril desde Francia a Portugal.
- Primer brote en mayo de 1918: En Madrid a partir de fiestas de San Isidro.
  - El 23 de mayo *El Heraldo de Madrid*, ci-

fra en más de 100.000 afectados; miembros de la Familia Real y del Gobierno. Al principio algunos la toman a broma.

- En junio la padece toda España, principalmente ciudades.
- El 1 de junio en *ABC*: "*la epidemia va tomando caracteres de gravedad, que es preciso atajar con el esfuerzo de todos*". A mediados de junio comenzó a disminuir y en julio había desaparecido.
- Segundo brote en septiembre hasta mediados de diciembre.
  - Comienzo brusco en distintos puntos. Mayor gravedad en octubre y noviembre, sobre todo en zonas menos afectadas por primera oleada.
  - hubo críticas a la escasa respuesta del gobierno.
  - En 1918 fallecieron en España más de 148.000 personas (*Boletín de Estadística Demográfica Sanitaria*).
- Tercer brote desde mediados de febrero de 1919 hasta mediados de mayo, con periodo álgido entre febrero y marzo.
  - Cifra aproximada de 300.000 muertes, principalmente jóvenes de 20 a 39 años (más del 40% de todos los fallecidos).



Noticias en prensa - Gripe 1018-19

En España, la pandemia gripal de 1918 y la Guerra Civil de 1936-1939, han sido los hechos que mayor impacto han tenido en las tasas de mortalidad del pasado siglo XX (R. Navarro, MSC, 2002) (7)



Incidencia en España

**EN 1918**  
**1120 millones!!**  
 DE VÍCTIMAS CAUSÓ  
**LA GRIPE**  
 Y CONTINÚA  
 HACIENDO ESTRAGOS

**El bacilo de Pfeiffer, los neumococos y estreptococos se encuentran en las manifestaciones gripales.**

### Desconocimiento de la causa

Se relacionó con todo: fruta, agua, harinas de América, benzol, goma de los sellos y de los sobres de cartas, cambios en la actividad del sol,...

Circularon 3 teorías:

- Teoría telúrica.
- Teoría miasmática.
- Teoría bacteriológica.

En base a la Medicina científica se fueron rechazando y se afirmó que "el microbio responsable está en la atmósfera". Sobre todo se relacionó con el Bacilo de Pfeiffer.

### Desorientación y confusión en la población

«Si unos le dicen al lector que no coma de tales productos de la Naturaleza o de la industria, y otros le aconsejan que no se prive de comestible alguno ¿en qué situación oscilante queda el lector? Si tales mentores le recomiendan que no moleste sin motivo al Colegio de Médicos, y tales otros consejeros le invitan a llamar enseguida a toda la Facultad, ¿qué orientación de éste diámetro toma el necesitado lector?...

El lector inquiera conocimiento y detalles para precaverse del morbo. Aquí dicen que el mal se contagia por el aire, allí por el agua, acullá que por la goma de los sellos de correo o de los sobres de carta. En punto te dicen que el pozo blanco, en otro el negro, en otro que los gases asfixiantes de la conflagración, en otro

que el aliento de las personas queridas, en otro que los ambientes infectos –Congresos, teatros– por acumulación de público...

Y con estas recomendaciones el lector crédulo y confiado no sabe si podrá beber sin previa destilación, o respirar sin máscara inmunizadora, o tener correspondencia escrita con sus amigos, o tomar café por las tardes, o besar a su Julieta por las noches...

Y de todo ello se sigue una tremenda confusión y algo de otra enfermedad más peligrosa que la "gripe" y que se llama por los aledaños de las antiguas puertas de la villa "canguelitis».

(«Prudencia en el comentario.» *El Liberal*, 31 de mayo de 1918).

### Denuncias y críticas ante la confusión

- Ante esa confusión no faltaron las críticas a notas oficiales de Ayuntamientos, Juntas de Sanidad, Laboratorios municipales, y especialmente duras contra las autoridades.
- Se denunciaron falta de médicos y de medios de asistencia.
- Se criticaron medidas de desinfección en estaciones como "inútiles y ridículas", pero para otros eficaces.
- Se denunció la falta de medicamentos, desinfectantes y algunos alimentos (leche y limones).
- Se acapararon medicamentos y alimentos, produciendo

desabastecimiento, para luego venderlos a mayor precio.

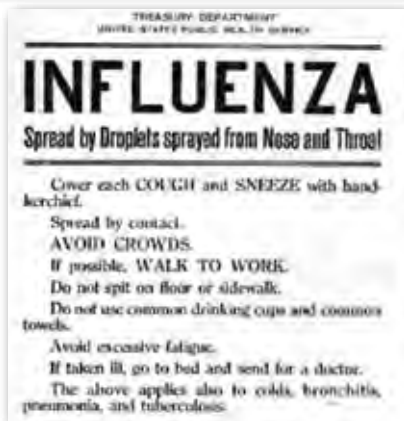


Ejemplos de medidas adoptadas

## La farmacia y la terapéutica antigripal baada en el desconocimiento

No existía un remedio eficaz tanto a nivel preventivo como curativo.

- Los médicos utilizaron amplia gama de tratamientos.
- La población recurrió a diversos remedios medicinales y empíricos que se anunciaron y divulgaron, entre ellos:
  - Café marca "El cafeto".
  - "Oxenthol".
  - "Jarabe Orive".
  - "Grippelíssima".
  - "Maybul".
  - "Solución Benedicto creosotal".
  - Purgante Bisoy.
  - "Antigripal Semarga".



## Conocimientos y terapias aplicadas

- España médica, nº 281 de 10 de noviembre de 1918, dedicado a "La epidemia de gripe en España. Su aspecto sanitario y clínico".
- Reproduce la comunicación del Dr. Hec- kel a la Sociedad Terapéutica de París el 9 de noviembre de 1918, sobre "La gripe. Su tratamiento preventivo, profiláctico y curativo" publicada en de L'illustration. Comunicación:
  - Posible germen causal: bacilo de Pfeiffer (actual *Haemophilus influenzae*), o un virus filtrante de Nicolle y Leebailly, penetran por mucosas nasales y faríngeas e invaden el aparato pulmonar y digestivo.
  - Primeros síntomas: sequedad nasal, frío, fiebre, etc.
  - Parece demostrado que el primer ataque no confiere inmunidad, pues se han observado recaídas y recidivas.
  - Mortalidad. Pocas personas resisten un contagio prolongado o repetido.
  - Factores predisponentes: frío, humedad, fatiga, emociones, privación de sueño, inflamación previa de mucosas, empeoramiento del tiempo, etc.
  - Contagios por personas afectadas o por



objetos contaminados. Cualquier enfermo de gripe puede propagarla, incluso enfermeros y médicos. Se aconseja el aislamiento de los enfermos.

- Incubación breve, de horas o un día.
- Deber de todos los individuos para proteger a los demás es adoptar medidas de profilaxis para contener la epidemia.
- No se conoce el agente etiológico. El tratamiento es empírico.
- Remedios utilizados por el Dr. Heckel:

**Tratamiento preventivo:**

- arsenicales (arseniatos o arrenal 10 gotas de solución al 1/20),
- cocodilato de guayacol, parenteral,
- opoterapia con polvos secos de glándulas de tiroides, 5 cg/día para excitar glándulas de secreción interna.
- Medidas higiénicas: airear estancias, baños, lavado de manos, cara, boca...

**Tratamiento profiláctico directo:**

- Más recomendable protegen con pulverización nasal y rinofaríngea de aceite de oliva fenicado al 10%, o con glicerina yodada al 2%, o resorcinada al 5%, o fenosalicilada al 5%.
- Desinfección de vehículos, trenes.
- Usar mascarilla de gasa.
- Desinfección de piel con Ac. Salicílico al 2,5% en disolución de alcohol y agua a partes iguales.

**Tratamiento abortivo.** Tras los primeros síntomas:

- Aislamiento en habitación, solo acceso a cuidadores.
- Inyectar 1 dosis de cocodilato de guayacol o cocodilato sódico.
- Pulverizaciones con aceite fenicado al 10%.
- Contros de temperatura, recoger esputos en recipientes con agua y formol.

**Tratamiento curativo:**

- Combatir la fiebre con criogenina (mejor que quina y quinina), y
- Si hay dolor, como analgésico se asocia aspirina.

- Inyección diaria de cocodilato sódico, o inyección mixta de 2 cg de cocodilato sódico y 2 cg de estricnina.

- También recoge los consejos de varios médicos españoles sobre los tratamientos que aplican y aconsejan.

**Terapias de médicos españoles**

- **Dr. José Pascual Ferrer** (La Unión, Murcia)

- En todos los casos: 3 inyecciones de Aceite alcanforado, 5 g, en 24 horas.
- En formas graves no torácicas: aceite alcanforado, electrargol, inyección de 10-15 cc en 24 horas.
- En formas graves torácica con bronquitis, bronconeumonía: aceite alcanforado, electrargol, suro antidiftérico (inyección de 20 a 30 cc en 24 h y en casos muy graves repetidas cada 12 h. Si se agotan esos medicamentos utiliza suero antiestreptocócico y filacógeno pneumocócico, con efectos sorprendentes de rápida curación.

- **Dr. Nicolás Pagador** (Mirandilla, Badajoz)

- Sangría de 130 g de sangre del enfermo, se desfibrina y separa el suero, que se airea y se solea, y se inyecta IM en 5-10 minutos al paciente. Resultados admirables con curación en 3-5 días.

- **Dr. González Castro** (Béjar, Salamanca)

- Sangría general; 5 o más ampollas de alcánfor en una inyección; si hay afectación cardíaca, digalena en gotas (Ha salvado muchas vidas, pero también hay decepciones).

**Evolución histórica de conocimientos y terapias entre 1920-1960 (Enciclopedia Espasa-Calpe)**

- 1925: "grippe" descripción de formas y sig-

nos clínicos. Tratamientos con antipirina, salipirina, fenacetina, edalgina.

- 1931: "gripe" con datos clínicos y uso de "nucleinato sódico".
- 1942-44: "Andrews admite en etiología un virus básico y una serie de exaltaciones y mutaciones".
- Tratamiento: "Los sueros y vacunas inspirados en asociaciones bacterianas están hoy abandonados"

*Se prescriben estricnina, inhalaciones de oxígeno, arsenicales, salicilatos y sangrías.*

- 1945-48: "Producida por un virus al que se unen las acciones de bacterias, que son las que determinan el genio patógeno de la afección y la razón de las complicaciones; de ahí el valor terapéutico de sulfamidas y la penicilina".
- 1949-52: Se indica forma y dimensiones de virus de tipo A y B y se mencionan el tipo C.
  - Se afirma que "las vacunas solo crean inmunidad frente a epidemias originadas por el tipo de virus inyectado" y que todos los antibióticos han fracasado en el tratamiento.
- 1955-56: Descripción correcta según la revisión de G. Cataigne:
  - Se informa que en el virus existe la enzima RDE(=Receptor Destroying Enzyme) actualmente conocida como sialidasa o neuraminidasa.
  - Se reconocen los resultados satisfactorios de la vacunación.

### **Evolución histórica de los descubrimientos científicos sobre la gripe**

- 1931: descubrimiento del virus en cerdos por Richard Schope.

- 1933: aislamiento del virus en el hombre por el equipo de Patrick Laidlaw del Medical Research Council de Reino Unido: Smith, W.; Andrews, C.; Laidlaw, P. A virus obtained from influenza patients. Lancet 1933; 2: 66-68.
- 1944: desarrollo de una vacuna de virus muertos por Thomas Francis Jr.
  - Frank MacFarlane Burnet demuestra que el virus pierde virulencia al cultivarse en proteína de huevo, lo que permite obtener vacunas con virus inactivos más eficaces.
  - Investigadores de la Universidad de Michigan desarrollan la primera vacuna que se utiliza en la población.
- Década de 1970: se realizan ensayos de vacunación en pacientes.
- 1986: estudios de eficacia terapéutica de antigripales amantadina y rimantadina.
- 1999: la FDA aprueba el uso de los inhibidores de Neuraminidasa.
- 2014: la FDA aprueba el uso de Peramivir.

## **Estructura del virus y función de proteínas**

Familia Orthomyxoviridae: Virus RNA.

**Tipos A,B y C.** Diferentes según nucleoproteínas.

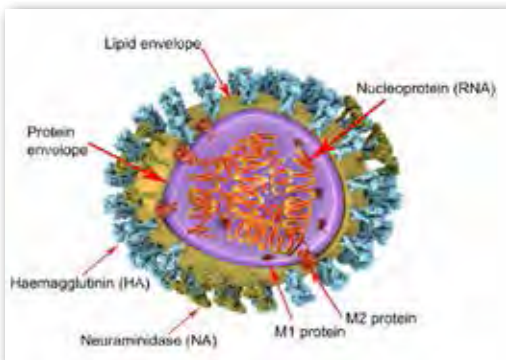
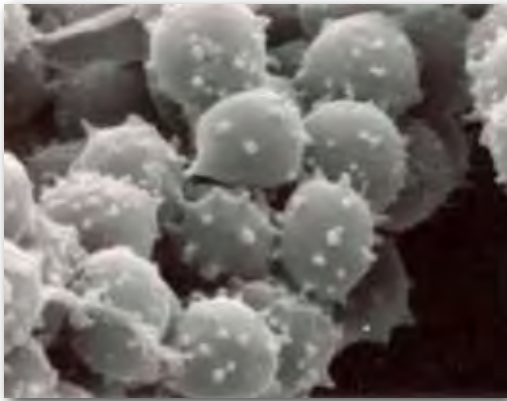
- **Tipo A** produce mayoría de infecciones humanas y únicos productores de pandemias del S. XX.
- **Tipo B** causa infecciones esporádicas y pequeñas epidemias.
- **Tipo C** envoluta con Oacetil esterasa y proteína HEF.

Subtipos en función de naturaleza antigénica de las proteínas de superficie HA (16 subtipos) y NA (9 subtipos). La combinación de HA y NA determina el subtipo y hay amplia diversidad antigénica.

Envuelta lipídica con abundantes espículas de glicoproteínas Hemaglutinina HA y Neuraminidasa NA y proteína M2 menos abundante.

Capa interior proteica de Proteína M1, que encierra el genoma de 8 segmentos de RNA diferentes, cada uno asociado con complejo de polimerasa (proteínas básicas PB1, PB2 y ácido PA) y con monómeros de nucleoproteína NP.

Los 8 segmentos codifican 11 proteínas



- 1



**Proteína M1:** Proteína estructural de la envuelta interior necesaria para ensamblaje y formación de nuevas partículas virales.

**Proteína M2:**

- Tetrámero con 4 monómeros que forman un canal iónico que se activa a pH ácido y es muy selectivo para protones.
- Poco abundante en partícula viral, unas 50 u/virión.
- Muy abundante en membrana de célula huésped.
- En endosomas permite entrada de  $H^+$  y sale RNA hacia el núcleo.
- El canal se inhibe por amantadina, antiviral específico para gripe tipo A.
- Hay mutaciones en región transmembrana de M2 que producen resistencia al inhibidor.

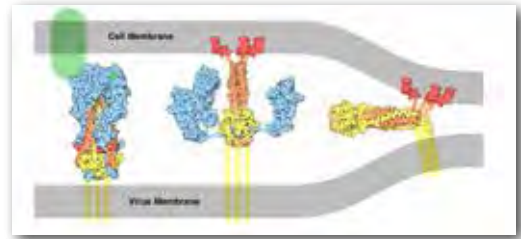
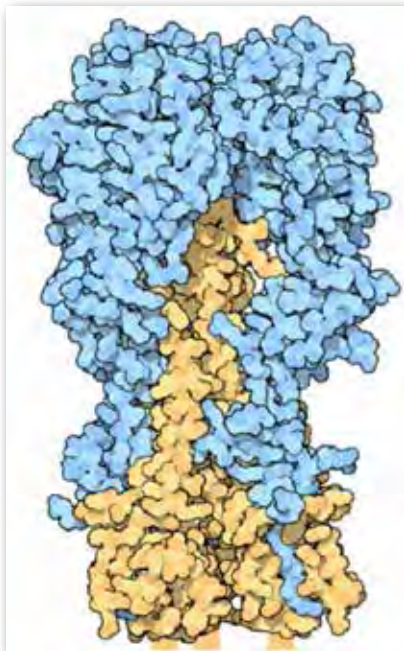
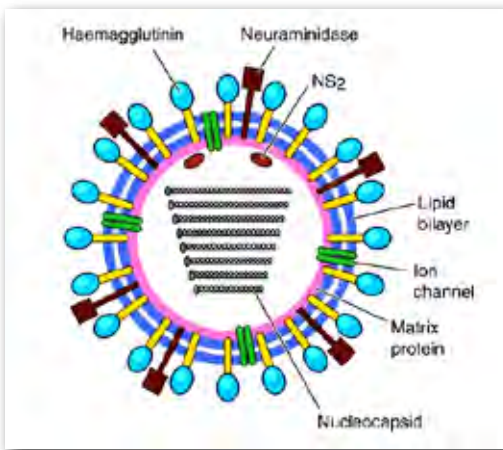
### HA, Hemaglutinina

Estructura determinada en 1981 por Wiley, Skehel y Wilson.

- Glicoproteína tipo I, es trímero.
- Extremo C terminal en virión, tallo y dominio globular distal que interacciona con receptor celular de ácido siálico.



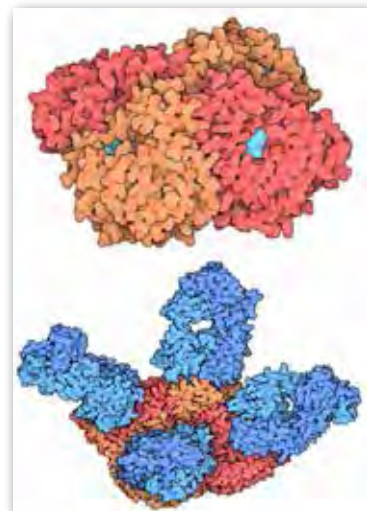
- 4 determinantes antigénicos.
- 15 subtipos, solo 3 en virus que infectan al hombre H1, H2 y H3.
- Funciones:
  - Unión al receptor de ácido siálico en célula huésped.
  - Induce fusión de membrana viral y celular que permite penetración del genoma viral en célula.



### NA, Neuraminidasa o Sialidasa (N-Aci\_Neuramidil Hidrolasa)

Estructura determinada en 1983 por Varguese, Laver y Colamn.

- Glicoproteína tipo II, es tetrámero con 4 subunidades.
- Extremo N terminal intraviral, tallo y dominio globular distal con actividad NA.
- Sitio activo es un hueco con secuencia de aminoácidos muy conservados, pero rodeado de cadenas de aminoácidos muy variables hacia las que se dirigen los anticuerpos humorales.
- En virus tipos A y B se diferencian antigénicamente. Subtipos N1 y N2 en cepas que infectan al hombre.
- Función: Permite la salida de partículas víricas de la célula infectada.





- Variaciones antigénicas menores (drift): Por mutaciones en el RNA que modifican algún aminoácido en las moléculas de HA o NA y provoca que no sean reconocidas por los anticuerpos.
- Variaciones antigénicas mayores (shift): Se deben a que el genoma viral está fragmentando con 8 moléculas diferentes de RNA sencillo.

Cuando dos o más virus diferentes infectan la misma célula cambia el material genético, se reordena. Esto provoca aparición de nuevos virus formados por diferentes subtipos de HA o NA: H1N1, H2N3, etc.

Se producen nuevas cepas y subtipos de virus, para las que la población es menos inmune.

Cuando hay un cambio completo en la dotación antigénica y no hay inmunidad se producen las pandemias si el virus tiene dotación genética para replicarse y si puede transmitirse fácilmente entre personas

## La farmacia y la terapéutica antigripal basada en el conocimiento científico actual

- 1. Vacunas antigripales:
  - Inducen la producción de anticuerpos contra las proteínas esenciales en la infección y proliferación viral.
- 2. Fármacos antigripales:
  - Bloquean los mecanismos moleculares para la infección.

## Vacunas para prevención de la gripe

- Requisitos:
  - Ser segura y efectiva.
  - Inducir suficiente formación de anticuerpos.
  - Prevenir la infección gripal.
- Tipos:
  - virus inactivados.
  - virus vivos atenuados.
- La protección varía ampliamente. Dependerá de:
  - La diferencia antigénica entre el virus de la vacuna y el virus de la epidemia estacional.
  - De la edad y del estado de salud del receptor.
- Elaboración:
  - Se seleccionan, según recomendaciones de la OMS, varias cepas que con mayor probabilidad van a circular en la estación siguiente.
  - Se preparan vacunas trivalentes o tetravalentes, que contengan 3 ó 4 virus A y/o B o sus proteínas HA.
  - Se usan virus híbridos con genes HA y NA de cepas variantes combinadas y con otros genes de una cepa de laboratorio adaptada para crecer bien en huevo.

**Tabla 4.** Composición recomendada por la OMS para las vacunas antigripales trivalente y tetravalente en las últimas 10 temporadas y cepa/línea de B predominante en España en dicha temporada<sup>18</sup>

Temporada	A(H1N1)pdm	A(H3N2)	B(Victoria)	B(Yamagata)	Línea de la cepa B más prevalente en España	Discordancia entre cepa vacunal y la B más prevalente
2007/08	A/Solomon Islands/3/2006	A/Wisconsin/67/2005	B/Malaysia/2506/2004		Yamagata	•
2008/09	A/Brisbane/59/2007	A/Brisbane/10/2007		B/Florida/4/2006*	Victoria	•
2009/10	A/Brisbane/59/2007	A/Brisbane/10/2007	B/Brisbane/60/2008*		Victoria	
2010/11	A/California/7/2009	A/Perth/16/2009	B/Brisbane/60/2008*		Victoria	
2011/12	A/California/7/2009	A/Perth/16/2009	B/Brisbane/60/2008*		Yamagata	•
2012/13	A/California/7/2009	A/Victoria/361/2011		B/Wisconsin/1/2010*	Yamagata	
2013/14	A/Christchurch/16/2010	A/Texas/50/2012	B/Brisbane/33/2008	B/Massachusetts/2/2012*	Yamagata	•*
2014/15	A/California/7/2009	A/Texas/50/2012	B/Brisbane/60/2008	B/Massachusetts/2/2012*	Yamagata	
2015/16	A/California/7/2009	A/Switzerland/9715293/2013	B/Brisbane/60/2008	B/Phuket/3073/2013*	Victoria	•
2016/17	A/California/7/2009	A/Hong Kong/4801/2014	B/Brisbane/60/2008*	B/Phuket/3073/2013	Victoria	
2017/18	A/Michigan/45/2015	A/Hong Kong/4801/2014	B/Brisbane/60/2008*	B/Phuket/3073/2013	Yamagata	•
2018/19	A/Michigan/45/2015	A/Singapore/INF16H-16-0019/2016	B/Colorado/06/2017	B/Phuket/3073/2013	Yamagata	

Tabla construida con los datos de las recomendaciones anuales de la OMS<sup>1</sup> y de los informes de temporada ISCIIE<sup>2</sup>

\* En negrita, la cepa seleccionada para la vacuna trivalente de la temporada

\* En esta temporada 2013/2014 cocirculaban Yamagata y Victoria, por lo que hubo discordancia parcial.

**Tabla 1.** Influenza Vaccines Available in the United States.<sup>1</sup>

Vaccine and Manufacturer (Trade Name)	Description	Components	Dose	Route of Administration	Approved Age
<b>IV3: inactivated influenza vaccine, trivalent, standard dose</b> Seqirus (Afluria)	Inactivated egg-grown virus, partially purified HA and NA	H1, H3, Bv	15 µg HA per component	Intramuscular	≥5 yr†
Seqirus (Flucelvax)	Inactivated egg-grown virus, partially purified HA and NA	H1, H3, Bv	15 µg HA per component	Intramuscular	≥6 yr
<b>IV4: inactivated influenza vaccine, quadrivalent, standard dose</b> GSK (Fluarix)	Half-seed egg-grown virus, partially purified HA and NA	H2, H3, Bv, Bn	15 µg HA per component	Intramuscular	≥1 yr
ID Biomedical (FluLaval)	Inactivated egg-grown virus, partially purified HA and NA	H1, H3, Bv, Bn	15 µg HA per component	Intramuscular	≥1 yr
Sanoofi Pasteur (Fluzone)	Inactivated egg-grown virus, partially purified HA and NA	H1, H3, Bv, Bn	25 µg HA per component	Intramuscular	≥6 mo‡
<b>IV4 ID: inactivated influenza vaccine, intradermal</b> Sanoofi Pasteur (Fluzone intradermal)	Inactivated egg-grown virus, partially purified HA and NA	H1, H3, Bv, Bn	9 µg HA per component	Intradermal	18–64 yr
<b>IV3 HD: inactivated influenza vaccine, trivalent, high dose</b> Sanoofi Pasteur (Fluzone high dose)	Inactivated egg-grown virus, partially purified HA and NA	H1, H3, Bv	60 µg HA per component	Intramuscular	≥65 yr
<b>ADV3: adjuvanted inactivated influenza vaccine, trivalent</b> Seqirus (Fluzel)	Inactivated egg-grown virus, partially purified HA and NA, MF59 adjuvant	H1, H3, Bv	15 µg HA per component	Intramuscular	≥65 yr
<b>CCIV4: cell culture-derived inactivated influenza vaccine, quadrivalent</b> Seqirus (Flucelvax)	Inactivated cell culture-grown virus, partially purified HA and NA	H1, H3, Bv, Bn	15 µg HA per component	Intramuscular	≥1 yr
<b>RV3: recombinant influenza vaccine, trivalent</b> Protein Sciences (Flucelvax)	Recombinant HA protein	H1, H3, Bv	45 µg HA per component	Intramuscular	≥18 yr
<b>LAIV3: live attenuated influenza vaccine, quadrivalent</b> AstraZeneca (FluMist)	Egg-grown live attenuated virus	H1, H3, Bv, Bn	10 <sup>7.5</sup> FFU virus per component	Intranasal	2–49 yr§

\* H denotes B/Brisbane/60/2008-like virus, B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage), B/Florida/4/2006 (Yamagata lineage), FFU fluorescent focus units, HA hemagglutinin, H1 A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus, and H3 A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus.  
† Although this vaccine is licensed for use in persons 5 years of age or older, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommends that administration of this vaccine should be restricted to persons 9 years of age or older because younger children have more frequent febrile reactions to this vaccine.  
‡ Children younger than 36 months of age receive one half the standard dose (i.e., 7.5 µg HA per component).  
§ The ACIP has recommended against the use of this vaccine in the 2016–2017 season because of apparently decreased effectiveness.

### Vacunas para prevención de la gripe

- Se preparan entre febrero y final del verano para utilizar en otoño siguiente.
- Adaptar al crecimiento en huevo y con buena producción de proteína HA.
- Riesgos e inconvenientes:
  - Incertidumbre sobre la cepa infecciosa en la siguiente temporada.



## Cepas de la vacuna antigripal para la temporada 2018-2019 (Recomendaciones de la OMS)

- **Vacunas tetravalentes**
  - Subtipo A/H1N1: se mantiene el mismo subtipo. Procede de la cepa H1N1-2009 pandémica, que ha sido empleada desde entonces en todas las campañas. Cepa viral similar a A/Michigan/45/2015(H1N1)pmd09.
  - Subtipo A/H3N2: se sustituye la cepa A/Hong Kong/4801/2014, por la A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2).
  - Cepa del virus tipo B de linaje Yamagata: se mantiene la del año pasado (Una cepa similar a B/Phuket/3073/2013 (linaje B/Yamagata/16/88).
  - Cepa del virus tipo B de linaje Victoria: la cepa B/Colorado/06/2017 (linaje B/Victoria/2/87) sustituye a B/Brisbane/60/2008.
- **Vacunas trivalentes**
  - El virus B representado debe de ser B/Colorado/06/2017 (linaje B/Victoria/2/87).

## Otras vacunas antigripales

- **Vacunas atenuadas de administración intranasal (Fluenz<sup>®</sup>).**  
Más cómoda que intramuscular. Mayor protección que la inactiva. Autorizada en Europa entre 2 y 18 años de edad.
- **Vacunas con adyuvantes (fosfolípidos, emulsiones en aceite) que amplifican presentación de Ag y la respuesta inmune de Ac.**  
En situación de emergencia, como en 2009, al necesitar fabricar mayor número de unidades con menor cantidad de Ag.
- **Vacunas inactivadas desarrolladas en cultivo celular.**  
En casos de alergia al huevo. Se evita escoger mutantes adaptadas a crecer en huevo. No hay riesgo de afectación por zoonosis de gripe aviar.
- **Vacunas con nuevas proteínas, ej. la proteína NS1 no estructural que interviene en la replicación viral.**  
Se usa virus con NS1 alterada que bloquea

Table 1. Current and New Approaches to Influenza-Vaccine Production.

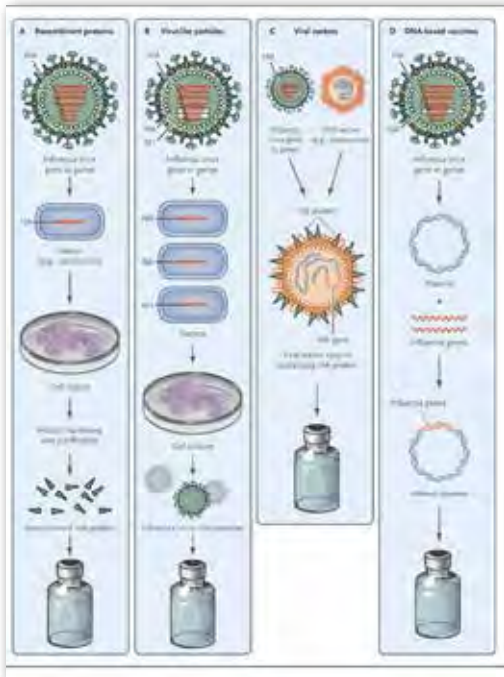
Vaccine	Stage of Development			
	Preclinical Development	Phase 1 and 2 Clinical Testing	Phase 3 Clinical Testing	Licensed or Approved
<b>Inactivated vaccines</b>				
Egg-based	Yes	Yes	Yes	Yes
Cell-based	Yes	Yes	Yes	In Europe but not in the United States
With adjuvant	Yes	Yes	Yes	In Europe but not in the United States
<b>Live attenuated vaccines</b>				
Egg-based	Yes	Yes	Yes	Yes
Cell-based	Yes	Yes	No	No
<b>Next generation</b>				
Recombinant proteins	Yes	Yes	Yes	No
Viruslike particles	Yes	Yes	No	No
Viral vectors	Yes	Yes	No	No
DNA-based vaccines	Yes	Yes	No	No
Universal vaccines	Yes	Yes	No	No

la replicación viral y estimula la respuesta inmune humoral y celular. Hay vacuna NS1 intranasal bien tolerada que genera Ac neutralizantes HA.

### Procesos para producción de nuevas vacunas

- **Proteínas recombinantes:** se clonan genes que codifican HA en virus que infectan células de insectos.
- **Partículas "virus-like" no infecciosas:** vectores recombinantes virales que expresan HA, NA y M1.
- **Vectores virales:** gen de HA en adenovirus.
- **Vacunas basadas en DNA:** inserción en plásmidos de fragmentos de DNA que codifican HA o NA.

(*N Eng J Med* 2010; 363: 2038-9)



### Búsqueda de una vacuna "universal" o de "epítipo común"

- Se busca conseguir una vacuna verdaderamente universal que proteja a lo largo de la vida contra cualquier cepa de virus de gripe, presente o futura. Debe expresar varios epítopes comunes inmunogénicos.
- Se ha intentado utilizando el dominio externo bien conservado de proteína matriz M2 y de proteínas NP, M1 y HA.
- Se ha comprobado que estimulan las respuesta de la Ac de reacción cruzada, tanto si se administran solos o con adyuvantes.
- Se han ensayado estrategias de vacunación en 2 etapas, para obtener una amplia respuesta de Ac neutralizantes de reacción cruzada.
  1. 1ª dosis con vacuna DNA de HA.
  2. una 2ª dosis con vacuna inactivada o atenuada o de vector de adenovirus.

(*ClinicalTrials.gov*, 2009; *Wei et al. Science*, 2010)

### Fármacos antigripales

Enfermedad autolimitada.

Sintomatología: Cursa con fiebre, cefalea, mialgia, dolor de garganta, etc (francaso).

Tratamiento sintomático: líquido y reposo.

Acetaminofeno y como antipirético aspirina.

- Antigripales sintomáticos de uso generalizado:
  - Couldina<sup>®</sup>, Bisolgrip<sup>®</sup>, Gelocatil gripe<sup>®</sup>, Pharmagrip<sup>®</sup>...
  - En su composición:
    - Analgésico y antipirético paracetamol o ácido acetilsalicílico (aspirina).
    - Descongestivo como fenilefrina o compuestos antihistamínicos.

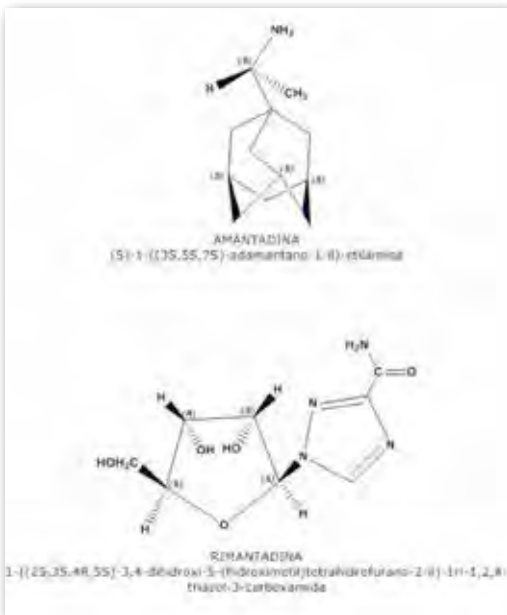
- Antigripales de acción específica para inhibir la replicación viral:

- Fármacos que bloquean el canal iónico de la proteína M2:
  - Fármacos inhibidores de la neurominidasa (NA)
  - Nuevos fármacos en desarrollo:
    - Fármacos activos contra componentes del virus.
    - Fármacos activos contra componentes de la célula huésped.

*Uso de antibióticos restringidos a complicaciones por infecciones bacterianas*

### Fármacos que bloquean el canal iónico de proteína M2

Fueron los primeros antigripales específicos. Son derivados del amantadano. Actúan uniéndose a la proteína M2, estabilizan su conformación cerrada e impiden la liberación del complejo de Ribonucleoproteínas. Sólo son activos frente al virus tipo A. Se han desarrollado muchas resistencias y actualmente no se recomienda su uso. En desarrollo los derivados Azoloamantanos, pero no hay fármacos probados en uso.



### Fármacos antigripales inhibidores de la neuraminidasa (NA)

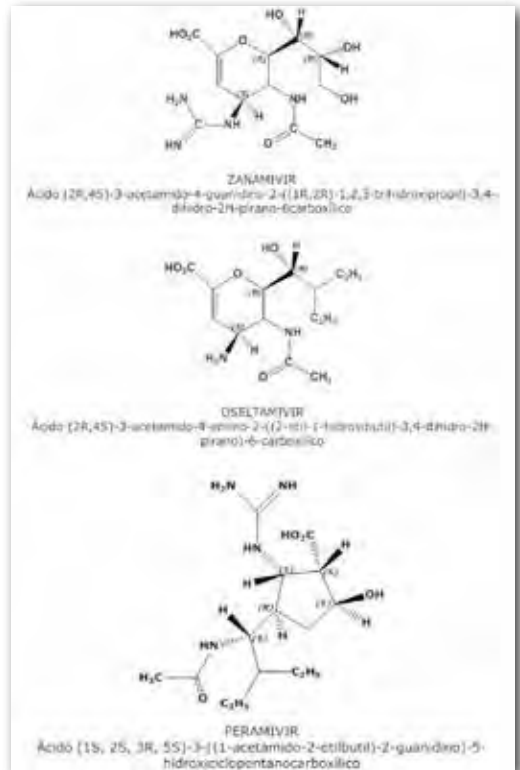
Activos contra virus de influenza A y B.  
 Mecanismos de acción: Impiden la escisión del ácido siálico y la liberación y salida de nuevos viriones.

Únicos actualmente recomendados y utilizados:

- Oseltamivir (Tamiflu®) oral: De elección de primera línea.
- Zanamivir (Relenza®) inhalado.
- Peramivir (Rapivab®) intravenoso.

Menor incidencia de resistencias.

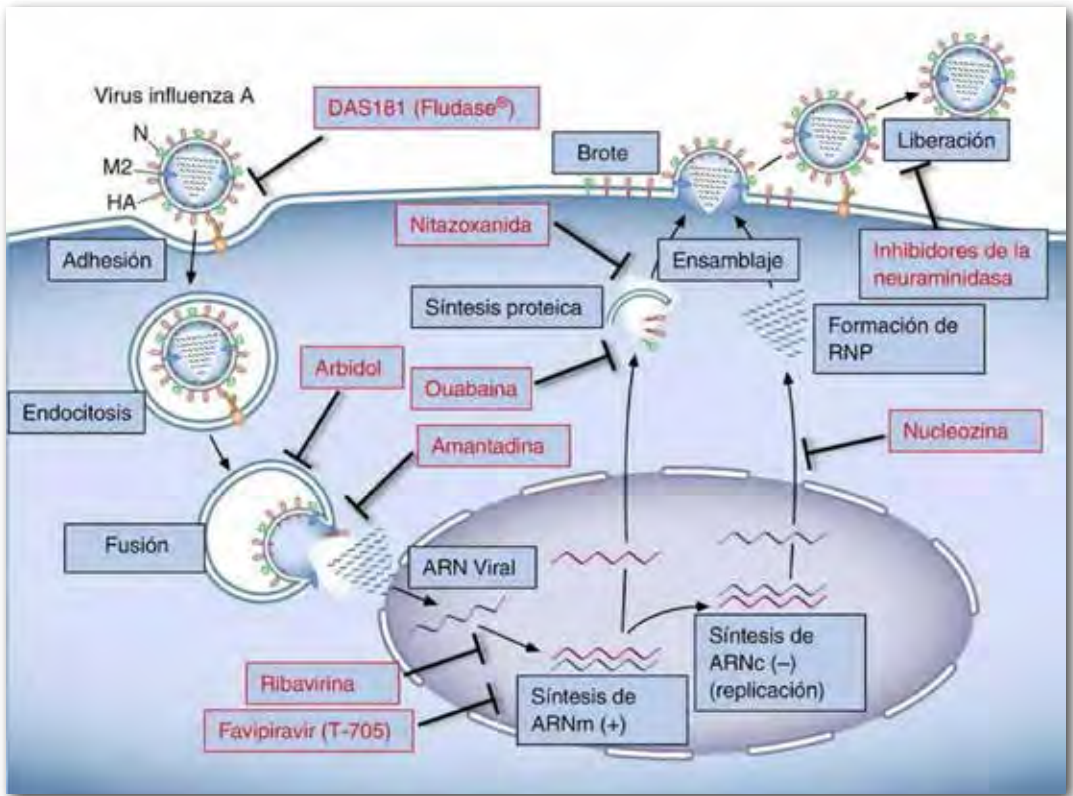
En 2007 aparición de resistencias a Oseltamivir



### Nuevos fármacos en desarrollo contra componentes del virus

- Inhibidores de unión y fusión viral (ligandos de HA):
  - MBX2329; MBX2546.
  - Péptidos sintéticos análogos al ac. Siálico.





Mecanismos de acción de fármacos antigripales en la replicación viral.

- Arbidol molécula hidrofóbica que penetra en membrana e interacciona con fosfolípidos.
- Anticuerpos anti-HA, contra sitios conservados de HA (CH65, D1-8).
- Inhibidores de polimerasa viral:
  - Favipiravir.
  - Inhibidores de PB2: VX-787.
  - Inhibidores de PA.
- Inhibidores de nucleoproteínas NP:
  - Nucleozina.
  - Naproxeno.
- Inhibidores de proteína NS1

(Riesgo: aparición de resistencias)

### Nuevos fármacos en desarrollo contra componentes de la célula

- Ventajas: No se desarrollan cepas resistentes.
- Inconvenientes: Posibles efectos secundarios en el paciente.
- Se han identificado 91 factores celulares cuya inhibición impide la replicación viral.
- Inhibidores de la unión y fusión viral:
  - Fluidase®: escinde restos de ác. Siálico.
  - Aprotinina: inhibe proteasas que escinden HA.
- Inhibidores de endocitosis:
  - Glicirrizina: altera estabilidad de membrana.
  - LJ001.

- Bafilomicina A1 y Concanamicina A: inhiben  $H^+ATPasa$ .
- Inhibidores de transcripción y transporte de ARN viral:
  - Viramidina y Ribavirina.
- Inhibidores de exportación del complejo de RNP viral:
  - Verdinexor.
  - Nitroxanida.
- Inhibidores de vías de defensa intracelular:
  - De vía Raf/MEK/ERK.
  - De la vía del factor de transcripción NF- $\kappa$ B.
- El baloxavir se convierte en ácido baloxavir, que inhibe selectivamente la función de endonucleasa en la subunidad de la Polimerasa ácida PA.
- Se ha ensayado en pacientes de Japón y EEUU.
- Útil en pacientes de 12 a 64 años con gripe no complicada.
- Puede utilizarse la combinación de Oseltamivir y Baloxavir.
- (FH Hayden et al. N En J Med 2018; 379: 913-923).
- Ha sido aprobado por FDA en octubre de 2018.

### Fármacos antigripales Baloxavir Marboxil, nuevo fármaco inhibidor de Pa (septiembre de 2018)

- Actúa contra el complejo polimerasa de virus A y B.

The image displays the chemical structures of Baloxavir acid (BXA) and Baloxavir marboxil (BXM). Below the structures is a diagram of the influenza virus replication cycle, showing the virus entering the cell, uncoating, and the polymerase complex (PB2, PB1, PA) transcribing and replicating the viral genome. Xofluza (baloxavir marboxil) is shown inhibiting the polymerase complex, stopping viral replication. To the right is a snippet of a scientific report titled "SCIENTIFIC REPORTS" with the subtitle "Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil". Below the report is the packaging for Xofluza (baloxavir marboxil) tablets, 20 mg per tablet, containing 40 mg total dose (2 x 20 mg tablets). The packaging also features the instruction "LIFT HERE TO OPEN".

## Conclusiones:

1. A pesar de los grandes avances en el conocimiento sobre el virus influenza, la gripe continúa siendo uno de los principales problemas sanitarios en el mundo.
2. La lucha contra los virus influenza continúa siendo un desafío para todas las ciencias sanitarias: Veterinaria, Medicina y Farmacia.
3. Esta lucha es como una partida de ajedrez en la que a cada movimiento o innovación que se produce en los virus que nos amenazan, la Farmacia está intentando desarrollar nuevas vacunas y fármacos más eficaces.

# Conferencias



Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

*Conferencia conmemorativa  
del 50º Aniversario del primer trasplante cardíaco*  
**'50 años de trasplante cardíaco'**

Impartida

**Excmo. Sr. D. Ramón Arcas Meca**

Cirujano Cardíaco. 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

6 de junio de 2018





# 50 Años de trasplante cardíaco

✿ **Ramón Arcas Meca** ✿

Cirujano Cardíaco. Académico de Honor de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia

## Introducción

El trasplante cardíaco es el resultado de investigación realizado durante décadas e iniciados a principios del siglo XX. Los problemas que ha sido necesario resolver incluyen el diseño de una técnica quirúrgica simple, rutinaria y fiable; conocer la respuesta inmunológica del huésped frente al corazón trasplantado denervado es capaz de mantener una función hemodinámica adecuada a corto y largo plazo, y desarrollar técnicas de conservación del corazón donante durante la intervención de la circulación coronaria.

La historia del trasplante cardíaco debe integrarse en la evolución de los otros tipos de trasplantes de órganos desarrollado en el siglo xx.

La resolución de problemas comunes ha producido una evolución en ocasiones paralela, permitiendo los resultados e investigaciones obtenidos en otros tipos de trasplantes acelerar el desarrollo del trasplante cardíaco a partir de la década de los sesenta. La realización de trasplantes ha hecho preciso potenciar los conocimientos básicos, siendo uno de los principales factores que han contribuido



De izquierda a derecha: D. Ginés Madrid García, D. Tomás Vicente Vera, D. Ramón Arcas Meca, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D. Rafael Pacheco Guevara y D. Manuel Segovia Hernández.

en el desarrollo de las ciencias médicas del siglo XX.

El interés científico por los trasplantes de órganos se inicia en los primeros años de este siglo gracias a algunos cirujanos interesados en las técnicas de anastomosis vascular. Ullman en 1902 presenta el primer trasplante de órganos realizado con éxito, al autotrasplantar el riñón de un perro anastomasándolo a los vasos del cuello, consiguiendo un pequeño flujo urinario. Ese mismo año Von Decastello realiza el primer trasplante renal entre perros. Simultáneamente a estas investigaciones realizadas en Viena, Carrel, Briand y Villard desarrollan y establecen en Lyon las técnicas modernas de cirugía vascular. Carrel se traslada a la Universidad de Chicago, donde trabaja intensamente durante los diez años siguientes en el trasplante de diversos órganos.

En 1905 publica el primer caso de trasplante cardíaco experimental, realizándolo de forma heterotópica en perros. Para ello anastomosó la vena yugular y la arteria carótida a la arteria pulmonar, una de las venas cavas y una vena pulmonar. No se conoce exactamente cómo se distribuyeron las anastomosis, aunque la hipótesis de Najarian parece la más probable. Después de 75 minutos de isquemia, las aurículas empezaron a latir seguidas por la contracción de los ventrículos de una hora después de finalizar las anastomosis, interrumpiéndose por haber demostrado que el corazón puede ser extirpado e implantado de forma heterotópica en un segundo perro, recobrando unas contracciones efectivas de aurículas y ventrículos.

A pesar de algunos xenotrasplantes renales humanos realizados entre 1906 y 1909, o precisamente por los resultados desalentadores obtenidos, transcurren 28 años desde el trabajo pionero de Carrel hasta la siguiente publicación sobre trasplante cardíaco. Esta laguna se debe a la incapacidad para poder estudiar adecuadamente la función del órgano trasplantado y al desconocimiento del mecanismo del rechazo que hace perder el interés por el trasplante de órganos. Unger,

uno de los pioneros del trasplante renal, afirma que existe una barrera bioquímica para la realización de los trasplantes, y Carrel, en una conferencia dada en 1914, anticipa el desarrollo futuro de los trasplantes al concluir que todos los esfuerzos deben dirigirse a desarrollar métodos biológicos que prevengan la reacción del huésped frente al tejido extraño y permitan adaptar el injerto a su huésped. Esta pérdida de interés induce a estos cirujanos pioneros a centrar su trabajo en otros campos de la cirugía. Ullman desarrolla la cirugía de intestino y vías biliares; Unger, la cirugía de esófago, y Von Decastello realiza trabajos importantes en el estudio de los grupos sanguíneos.

En 1933, Mann y cols modifican y simplifican las técnicas del trasplante cardíaco heterotópico en cuello, desarrollando varias técnicas con una supervivencia máxima de 8 días. Demuestran la importancia de evitar el embolismo aéreo coronario y la distensión del ventrículo izquierdo. A pesar de haber realizado este modelo experimental en perros para estudiar el efecto de diferentes hormonas sobre el corazón denervado, describen por primera vez en un corazón el fenómeno del rechazo agudo ya intuido dos décadas antes por Alexis Carrel.

Siete años después de que Voronov practicara en 1933 el primer trasplante renal, otro cirujano ruso, Demikhov, realiza un trasplante heterotópico en perros implantando el corazón en la región inguinal. Entre 1946 y 1956 desarrolla experimentalmente en perros 24 técnicas diferentes de trasplante cardíaco heterotópico en posición intratorácica, consiguiendo una supervivencia máxima de 32 días. A diferencia de Mann, no cree que los factores inmunológicos jueguen un papel importante en la disfunción del injerto, que atribuye a fallos técnicos.

Desde 1951 hasta 1955 practica 22 trasplantes cardíacos heterotópicos intratorácicos en perros anastomosando entre el donante y el receptor las aortas, venas cavas, arterias pulmonares en término-lateral y comunican-

do las dos aurículas izquierdas. Al finalizar las anastomosis excluía de la circulación el corazón del receptor, consiguiendo una supervivencia máxima de 15 horas en 1955. Este animal fue el primero en vivir varias horas con la circulación mantenida únicamente por el corazón trasplantado. Estos resultados se obtuvieron en la década de los cincuenta, cuando las técnicas de circulación extracorpórea y preservación miocárdica no estaban aún desarrolladas. Sin embargo, los trabajos efectuados por Demikhov no se conocieron en Occidente hasta la década de los sesenta.

En 1951 Marcus y cols presentan los resultados de trasplantes cardíacos experimentales en perros, consiguiendo en los 22 experimentos supervivencias inferiores a las 48 horas, en parte debido a la complejidad de la técnica utilizada. El interés de este estudio radica en que representa el reinicio de los trabajos de trasplante cardíaco en Occidente después de la Segunda Guerra Mundial, cuando aún no eran conocidos los trabajos de Demikhov realizados en Rusia. Downie en 1953 presenta los resultados de trasplante heterotópico en el cuello de perros con una supervivencia máxima de 10 días, concluyendo que la recuperación del latido en el trasplante cardíaco forma parte de la rutina.

A finales de la década de los cincuenta el desarrollo de la circulación extracorpórea y de las técnicas de hipotermia permite el avance experimental del trasplante cardíaco ortotópico. Los primeros intentos de trasplante ortotópico en perros corresponden a Goldberg y cols en 1958. Utilizando circulación extracorpórea, suturan las dos aortas, arterias pulmonares, orejuela izquierda del donante a la aurícula izquierda del receptor y conectan las venas cavas interponiendo injertos de metilmetacrilato.

Consiguen un éxito parcial con una supervivencia máxima de 117 minutos e identifican los problemas de la técnica quirúrgica. En 1959 Webb y cols presentan su experiencia en perros con el trasplante cardíaco ortotópico suturando las aortas y arterias pulmonares

del donante y receptor y acoplando las venas cavas y pulmonares mediante ajustes vasculares. Consiguen desintubar a algunos perros que mantienen una respiración espontánea adecuada, obteniendo una supervivencia máxima de 7 horas. Demuestran la posibilidad técnica de realizar el trasplante cardíaco ortotópico y enfrían el corazón a 4° C para conseguir una conservación cardíaca adecuada. Ese mismo año, Cass y Brock realizan autotrasplantes y homotrasplante ortotópico en perros, realizando modificaciones técnicas fundamentales como son incluir las venas cavas y pulmonares en las anastomosis de las aurículas. Los primeros trasplantes cardíacos ortotópicos realizados con éxito los describen Lower y Shumway en 1960. Sistematizan la técnica del trasplante cardíaco, conservando en el receptor la parte de aurículas correspondientes a la desembocadura de las venas cavas y pulmonares. De esta forma realizan la implantación cardíaca suturando las aurículas, aorta y arteria pulmonar del donante y receptor. Esta técnica se aplicó intacta al trasplante cardíaco clínico, permaneciendo vigente en la actualidad con pequeñas modificaciones como es la realización de la auriculotomía derecha desde la vena cava inferior hasta la base de la orejuela, descrita por Barnard. Protegen el corazón introduciéndolo en suero salino a 4° C, obteniendo supervivencias prolongadas en la mayoría de los casos y consiguen por primera vez que animales a los que se ha practicado trasplante cardíaco ortotópico recuperen una actividad normal. Otros autores, siguiendo esta misma técnica, aunque sustituyendo en ocasiones la circulación extracorpórea por la hipotermia profunda, obtienen supervivencias prolongadas. Mientras que se demuestran las posibilidades del trasplante cardíaco ortotópico son dados a conocer en Occidente los trabajos realizados por Demikhov en las décadas de los cuarenta y cincuenta. En base a estos trabajos y paralelamente a los estudios del trasplante ortotópico desarrollados por los autores mencionados, Reemstma y Johanson desarrollan

técnicas de trasplante heterotópico intratorácico para estudiar su capacidad de mantener una circulación adecuada o bien como bypass del corazón izquierdo.

Desarrollada la técnica quirúrgica, era necesario resolver otras incógnitas y problemas antes de iniciar los programas clínicos de trasplante cardíaco como son:

- a) conocer las posibilidades de que el corazón trasplantado sea capaz de mantener una función homodinámica adecuada a corto y largo plazo;
- b) desarrollar técnicas de conservación del corazón donante;
- c) controlar la respuesta inmunológica mediante tratamiento inmunosupresor y diagnosticar los episodios de rechazo agudo;
- d) definir el concepto de muerte cerebral. En este sentido, las aportaciones de las investigaciones obtenidas en otros trasplantes de órganos, especialmente el renal, fueron decisivas para poder realizar los primeros trasplantes cardíacos en la década de los sesenta.

a) Lower y Shumway observaron en los primeros perros a los que habían practicado trasplante cardíaco ortotópico una actividad normal después del trasplante. Durante los años siguientes se realizaron trabajos experimentales para definir las características de ese corazón denervado y su capacidad para mantener un gasto cardíaco adecuado durante el ejercicio a corto y largo plazo.

b) Webb y Howard habían señalado en 1957 la eficacia de la simple hipotermia para preservación miocárdica durante el trasplante. Lower y Shumway utilizaron hipotermia simple del corazón donante, obteniendo con un tiempo medio de isquemia de 1 hora supervivencias prolongadas en la mayoría de los casos. Antes de ser aplicada al trasplante cardíaco clínico, otros estudios experimentales demostraron la eficacia de la hipotermia en la conservación

cardíaca. Esta técnica consiste en sumergir el corazón donante en suero salino a 4° C después de su extracción. El descenso de la temperatura miocárdica puede llegar a 6-8° C a los 10 minutos de enfriamiento. Durante este tiempo se prepara el corazón donante realizando la auriculotomía derecha e izquierda y preparando la aorta y arteria pulmonar. Esta técnica de hipotermia ha sido idéntica en los trabajos experimentales y clínicos, habiéndose aplicado también a los otros tipos de cirguía cardíaca en suero salino a 4° C y la escasez de donantes de órganos de alta calidad indujeron al grupo de la Universidad de Stanford en 1977 a iniciar el programa de transporte de órganos a distancia. Tras la administración de solución cardiopléjica, se mantiene el injerto en suero salino a 4° C.

c) Los estudios experimentales de trasplante cardíaco demostraron que el corazón trasplantado, igual que otros órganos sólidos, produce una respuesta inmune del huésped que, si no es controlada, termina destruyendo el injerto. Carrel en 1914 ya había anticipado la necesidad de prevenir esta reacción del huésped, y Mann en 1933 demuestra en los corazones trasplantados la presencia de un infiltrado miocárdico de linfocitos y polimorfonucleares que atribuye a "factores biológicos", similares a los observados en otros tipos de homotrasplantes. En la década de los cincuenta Simonsen (1953) y Dempster (1953) publican los mecanismos del rechazo agudo renal que atribuyen a factores inmunológicos probablemente humorales. Dempster también observa que la radiación retrasa la aparición del rechazo. Lower y Shumway, en su trabajo experimental sobre la técnica quirúrgica en 1960, describen los hallazgos histológicos del rechazo agudo que continúan vigentes en la actualidad con presencia de necrosis, infiltrado celular, hemorragia intersticial y edema. Esto, unido a los desalentadores resultados obtenidos entre

1951 y 1953 con los trasplantes renales sin inmunosupresión, plantea la necesidad de controlar la respuesta inmune si se quiere obtener supervivencias a medio-largo plazo. El rechazo agudo del injerto cardíaco en el perro trasplantado sin tratamiento inmunosupresor ocurre habitualmente en el sexto-séptimo día después del trasplante. En 1958 se realiza en Inglaterra un trasplante de médula ósea utilizando irradiación del receptor, y en París y Boston se practican un total de dieciocho trasplantes renales tratados con irradiación corporal total. La alta mortalidad y morbilidad enfocan la atención hacia la inmunosupresión farmacológica, primero la 6-mercaptopurina, que se utiliza en trasplante renal durante los años 1960-1961, y posteriormente la azatioprina, que se comercializa en 1961. Reemstma es el primer investigador que consigue prolongar la supervivencia de injertos cardíacos mediante tratamiento inmunosupresor, y Blumenstock obtiene supervivencias superiores a 40 días utilizando metotrexate. Para desarrollar un tratamiento inmunosupresor adecuado se desarrollan varios protocolos experimentales que permiten, junto a las aportaciones del trasplante renal, perfilar el futuro tratamiento inmunosupresor.

El diagnóstico de los episodios de rechazo ha sido una de las preocupaciones principales en los estudios experimentales desde 1960. En 1965 se documenta que los episodios de rechazo agudo cardíaco en el perro se manifiestan por una disminución de la amplitud de los complejos QRS del electrocardiograma.

Utilizando este parámetro para dosificar el tratamiento inmunosupresor, el grupo de la Universidad de Stanford obtuvo una supervivencia superior a 250 días en un perro trasplantado. Asimismo, se comprobó la presencia frecuente de arritmias auriculares y ventriculares durante los episodios de rechazo agudo. Estas dos observaciones representan dos índices de diagnóstico

no invasivo de gran importancia y vigentes en la actualidad. La descripción de los hallazgos histopatológicos del rechazo agudo fue la base para la aplicación posterior de la biopsia endomiocárdica de ventrículo derecho, que continúa siendo en la actualidad el único método certero de diagnóstico del rechazo agudo.

- d) En la década de los sesenta el concepto de muerte cerebral estaba ampliamente aceptado por la profesión médica, pero las bases y parámetros para su reconocimiento no estaban determinados. La extracción de riñones de cadáver se realizaba en quirófano cuando el corazón dejaba de latir. La realización de trasplante cardíaco clínico en 1967 centró la atención en el concepto de muerte cerebral al requerirse injertos cardíacos sin daño isquémico. Los primeros trasplantes cardíacos clínicos se realizaron siguiendo criterios electrocardiográficos, no codificándose procedimientos suficientes para pronunciarse en el fallecimiento según una base total de lesión neurológica irreversible. En 1954, Hardy y cols plantean el primer trasplante cardíaco clínico en un paciente de 68 años con gangrena de una extremidad y choque cardiogénico, y cuyo donante es un joven con daño cerebral irreversible. Ante el fallecimiento inminente del receptor inician el trasplante cardíaco, pero, al estar el donante en una situación estable, practican un trasplante cardíaco ortotópico utilizando el corazón de un chimpancé. El paciente fallece una hora después de interrumpir la circulación extracorpórea. Este primer trasplante debe inscribirse dentro del optimismo existente en esta época por el xenotrasplante.

El 3 de diciembre de 1967, casi dos décadas después de los primeros trasplantes de médula ósea y renales de la época moderna y cuatro años después del primer trasplante hepático, se practica el primer homotrasplante cardíaco clínico en la Universidad de

Cape Town por Dr. Barnad. Después de cinco minutos de parada cardíaca del donante, se inició la extracción trasplantándole el corazón a un receptor de 54 años que falleció 18 días más tarde por una neumonía.

Este primer trasplante cardíaco clínico produce entusiasmo en todo el mundo, realizándose hasta finales de 1968, 102 trasplantes cardíacos en 17 países. Los pobres resultados obtenidos hacen declinar el entusiasmo inicial, realizándose menos de cincuenta trasplantes entre 1969 y 20 en 1970. De los numerosos centros implicados inicialmente en programas de trasplante cardíaco prosiguieron su actividad la Universidad de Stanford, Medical college of Virginia, Texas Heart Institute y el Hospital de La Pitié de París, que ya había realizado trasplantes en 1968, y la Universidad de Wisconsin en 1973. La historia del trasplante cardíaco en la década de los setenta está íntimamente ligada a la Universidad de Stanford. Casi todas las aportaciones del trasplante clínico han sido suyas, gracias a un trabajo constante y serio tanto clínico como experimental que ha hecho recobrar de nuevo el entusiasmo por el trasplante cardíaco en la década de los ochenta. La experiencia creciente asienta las indicaciones, descartándose, además de los pacientes con infección o diabetes mellitus insolinodependiente, aquellos otros con edad superior a 50 años por la reducción importante de la supervivencia a partir de los 45 años; resistencias pulmonares arteriales superiores a 8 unidades Wood porque el ventrículo derecho del donante va a fracasar ante esa hipertensión pulmonar; antecedentes de insuficiencia cardíaca de larga evolución o disfunción de múltiples órganos por la mala tolerancia del tratamiento inmunosupresor; antecedentes recientes de embolia o infarto pulmonar por la incidencia postoperatoria de complicaciones infecciosas no controlables médicamente. Asimismo, se presta una especial importancia a la evaluación psicosocial por se el suicidio una causa no despreciable de mortalidad tardía.

El desarrollo clínico del trasplante car-

díaco, que obliga a utilizar injertos sin daño isquémico, contribuye a potenciar el interés por el concepto de muerte cerebral. En Estados Unidos numerosos Estados legislan en los primeros años de la década de los setenta las condiciones necesarias para pronunciar fallecimiento en base a un daño neurológico irreversible, y el informe del "*Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School*" se añaden el propuesto por el Servicio de Neurología de la Universidad de Minnesota y el del Instituto Nacional de la Salud. La escasez de donantes adecuados y la eficacia de la conservación cardíaca con hipotermia hicieron que se desarrollase a partir de 1977 el transporte de injertos "a distancia".

Se ha dado una especial importancia al tratamiento inmunosupresor y diagnóstico de los episodios de rechazo agudo. Al tratamiento convencional con azatioprina y corticosteroides se asoció en los dos primeros años del trasplante cardíaco clínico antisuero herólogo de caballo frente a esplenocitos humanos o linfocitos del conducto torácico como inmunosupresores. Basándose en los estudios de trasplante renal, el grupo de la Universidad de Stanford demostró que la globulina antilinfocitaria de conejo prolonga la supervivencia de los injertos cardíacos en el laboratorio experimental, incorporándola al programa clínico en octubre de 1973.

En 1972 Caves y cols investigaron la utilidad de confirmar histológicamente el rechazo agudo mediante biopsias cardíacas y poder confirmar los signos clínicos ya conocidos. Los resultados experimentales obtenidos hicieron incorporar esta técnica al programa clínico ese mismo año. La realización rutinaria de las biopsias cardíacas ha supuesto uno de los principales avances del trasplante cardíaco clínico y continúa vigente en la actualidad. La incorporación por el grupo de la Universidad de Stanford de la globulina antilinfocitaria y la realización de biopsias cardíacas seriadas modificaron espectacularmente las curvas de supervivencia a medio y largo plazo e hicieron renacer el interés por el trasplante cardíaco



a partir de 1978 tras la publicación de estos resultados.

Desde 1971 se desarrolla con interés la monitorización inmunológica para intentar detectar el rechazo del injerto cardíaco antes de que las lesiones histológicas lo puedan dañar. A la determinación de la vida media de la globulina antilinfocitaria, siguiendo la técnica de Farr, se añadieron los niveles de rosetas E, expresión del número de linfocitos T circulantes. Esta monitorización inmunológica se ha enriquecido recientemente con la aplicación de los anticuerpos monoclonales para fines diagnósticos.

En los primeros años del trasplante cardíaco clínico se observó el desarrollo acelerado de arterioesclerosis coronaria después de trasplante cardíaco que afectaba al 58% de los pacientes al año y al 100% a los tres años. La administración de antiagregantes plaquetarios y dicumarínicos a partir de 1970 disminuyó la mortalidad y morbilidad por esta causa, aunque esta arterioesclerosis, expresión de un rechazo crónico, es un problema sin resolver en la actualidad.

En noviembre de 1974 Barnard, basándose en los trabajos de Demikhov, inicia la realización de trasplantes cardíacos heterotópicos. El desarrollo a partir de 1981 del trasplante cardiopulmonar ha limitado actualmente las indicaciones del trasplante heterotópico a los casos de miocarditis potencialmente reversibles y a aquellos con gran desproporción de tamaño entre el donante y el receptor.

A finales de la década de los setenta la publicación de los resultados a largo plazo por la Universidad de Stanford hizo renovar el interés por el trasplante cardíaco, de forma que los centros con programas clínicos pasaron de ser seis en 1978 a doce en 1980. En 1976 Borel descubre las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina A, y Calne en 1978 realiza los primeros estudios clínicos. Las posibilidades de este fármaco inmunosupresor y su aplicación en trasplante cardíaco a partir de diciembre de 1980 han producido un entusiasmo por el trasplante cardíaco

similar al observado en 1968. Los centros con programa clínico de trasplante cardíaco se multiplican y en 1981 se crea la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco, que en diciembre de 1984 contaba con 1.212 miembros pertenecientes a 35 países. Llegados a este punto, la historia del trasplante cardíaco se integra dentro del presente y futuro. Como ha indicado Griep: "

*"De la evolución histórica del trasplante cardíaco se puede aprender que aquellos centros que han establecido y mantenido con éxito programas clínicos de trasplante cardíaco han tenido una larga tradición de investigación experimental y el énfasis de la cirugía experimental ha coexistido con el esfuerzo clínico."*

Ésta es una lección que no deben olvidar los centros interesados en iniciar programas de trasplante cardíaco.

### **Trasplante cardíaco en España**

El primer trasplante cardíaco en España se realizó en el Hospital de San Pablo de Barcelona, el 9 de mayo de 1984 por el Dr. Caralps y Bonin.

En julio de ese mismo año el Dr. Ramón Arcas y Dr. Jesús Herreros lograron trasplantar con éxito a un joven de 17 años procedente de Cádiz.

La trascendencia fue enorme a nivel nacional por haberse realizado en la madrugada del 6 de julio, que por el famoso chupinazo y por las fiestas de San Fermín estaban presentes todos los medios de comunicación de España. Nadie esperaba que en una pequeña ciudad se pudiese hacer esa cirugía, seguida por otros 3 trasplantes con éxito en ese mismo centro (U. de Navarra).

En septiembre de ese mismo año también en Clínica Puerta de Hierro de Madrid, un grupo dirigido por el Dr. Figuera se unió al pequeño grupo de pioneros al realizar además un trasplante a una niña de 11 años.

Los trasplantados de corazón pueden hacer vida normal (en España se han realizado



un total de más de 8.000 casos en los 18 centros autorizados).

Los problemas importantes es que el número de casos ha ido disminuyendo durante los últimos años y que los pacientes trasplantados deben de recibir medicación antirechazo de por vida con diversas complicaciones. La peor la aparición de neoplasia favorecida por la inmunosupresión.

A nivel mundial el pasado año se operaron 7.000 casos comunicados.

En España hay que señalar dos hechos muy significativos, uno de ellos es el transporte a larga distancia por vía aérea y otro la organización nacional de trasplantes (ONT) (Dr. Matesanz y equipo).

La primera se debe al Dr. Figuera que debido a que ningún hospital de Madrid le proporcionaba corazones donantes, contactó con el escuadrón 402 del ejército del aire que prestó durante muchos años una eficaz ayuda altruistamente.

El gran problema del trasplante cardíaco en la actualidad es la desproporción existente entre el número de enfermos en lista de espera y el número de corazones donantes. Por ello se están desarrollando diversos métodos de asistencia circulatoria para aquellos enfermos en insuficiencia cardiaca terminal.

Unos de tiempo reducido y otros como sustitutos del trasplante cardíaco.

A estos últimos se les denomina "corazón artificial" con supervivencias incluso de años y con la única dependencia a permanecer conectados a una red eléctrica y para salir de casa la necesidad de utilizar baterías.

La ventaja es la disponibilidad en cualquier momento y las desventajas y por otra parte muy importantes de hemorragias, trombosis e infección.

Pero no hay que perder el optimismo.

El paso del tiempo equilibrará las ventajas y desventajas de un corazón humano para sustitución del corazón enfermo terminal, y las ventajas y desventajas del corazón parcial o total.

Por último es mi obligación moral de agradecer el entusiasmo y la gran ayuda de mi querido discípulo: el profesor Jesús Herreros en el desarrollo del programa de trasplante cardíaco en la U. de Navarra.

Fallecido súbitamente muy joven (10-9-2018) y con gran actividad investigadora a nivel internacional. A él y a su familia va dedicado este artículo.

# Sesiones Internacionales



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

*Semana Mundial del Cerebro*

**'XV Conmemoración de la Semana  
del Cerebro en Murcia 2018'**

**Cerebro, mente y conexiones**

8 al 16 de marzo de 2018

Ponentes

**Dr. Carlos Escobar Sánchez**

Profesor de Otorrinolaringología. UMU. Hospital Morales Meseguer.  
Divulgados musical

**Dr. Carlos García Briñol**

Profesor de Psiquiatría. UCAM.  
Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena

**D<sup>a</sup>. Magui Gómez Gómez**

Responsable Enoturismo. Bodegas San Isidro (BSI). Jumilla

**Dra. María Trinidad Herrero Ezquerro**

Catedrática. Facultad de Medicina. Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE).  
IMIB. IUIE. UMU. Académica de Número de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia. Presidenta de Lyceum

**Dra. María Luisa Laorden Carrasco**

Catedrática de Farmacología. Facultad de Medicina. UMU.  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia

**D. Pedro Lenzina Lozano**

Presidente de CRDOP Jumilla

**Dra. Isabel Lozano Olmos**

Médico Adjunto de Psiquiatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Profesora Asociada de Psiquiatría. UMU

**Dra. María Concepción Maeztu**

Jefa de Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

**Dra. Ana Morales Ortiz**

Jefa de Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

**D. Andrés Mármol**

Maestro confitero y chocolatero. Confitería La Gloria

**Dr. Juan Antonio Ortega García**

Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

**Dr. Guzmán Ortuño Pacheco**

Catedrático de Anatomía Patológica. Académico de Número y Presidente de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

**Dra. Carmen Sánchez Álvarez**

Jefa de Sección. Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Reina Sofía.  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

**Dr. Javier Tirapu Ustárroz**

Psicólogo Clínico y Neuropsicólogo.  
Director científico de la Fundación Argibide. Pamplona

**Dra. Esther Tobarra Sánchez**

Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

**Dr. Francisco Toledo Romero**

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Neurociencia Clínica y Experimental (NiCE). IMIB. IUIE. UMU. Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

**Dr. José Carlos Vicente López**

Director General de Salud Pública y Adicciones. Consejería de Salud. CARM

**D. Antonio Pardo Belmonte**

Mago. Estudiante del Grado de Farmacia. Universidad de Murcia

**D<sup>a</sup>. Sonia Gayoso Requejo**

Neuropsicóloga. Vicepresidenta. Asociación Murcia de Neurociencia (AMUNE)

## PROGRAMA

8 de marzo.

### Día Internacional de la Mujer

- **Cerebro, mujeres y ciencia. (Lyceum de ciencia de la Región de Murcia). Cerebro de hombre, cerebro de mujer**

D. Juan Antonio Megías  
*Presidente. Real Casino de Murcia*  
Dra. María Concepción Maeztu  
Dra. Ana Morales Ortiz  
Dra. María Luisa Laorden  
Dra. María-Trinidad Herrero

10 de marzo

- **¿Para qué sirve el cerebro?: de los tópicos a la realidad**

Dr. Javier Tirapu Ustároz  
Dra. Sonia Galloso

12 de marzo

### Conmemoración Semana Mundial del Cerebro

- **XV Semana Mundial del Cerebro 'Cerebro, mente y conexiones'**

Dr. Manuel Clavel-Sainz Nolla  
*Presidente. Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia*  
Dra. Isabel Montoya Martínez  
*Presidenta. Ilustre Colegio de Médicos de Murcia*  
Dr. Enrique Ayuso Hernández  
*Secretario General. Fundación Hefame*  
Dra. María Luisa Martínez Nacarro  
*Presidenta. Sociedad Murciana de Neurología*  
Dra. María Trinidad Herrero Ezquerro  
*Organizadora y coordinadora*

- **Concurso de carteles. Entrega del Primer premio y Accésit**

Dr. Enrique Ayuso Hernández  
*Secretario General. Fundación Hefame*

- **Chocolate y emociones**

D. Andrés Mármol  
*Maestro confitero y chocolatero*

- **Cerebro adicto, cerebro cautivo desde la gestación: rompiendo cadenas**

Dr. José Carlos Vicente López  
Dr. Juan Antonio Ortega García  
Dra. Esther Tobarra Sánchez  
Dra. María Trinidad Herrero Ezquerro

13 de marzo

- **Los laberintos del miedo**

Dra. Isabel Lozano Olmos

- **Magia: engañando al cerebro**

D. Antonio Pardo Belmonte

14 de marzo

- **Amor, desamor y sexo**

Dr. Francisco Toledo  
Dr. Carlos García Briñol  
Dr. María Trinidad Herrero

15 de marzo

- **Musicofolia: olfato y ópera La música no es ruido**

Dr. Carlos Escobar  
Dra. María Trinidad Herrero  
Piano: Dra. Carmen Sánchez, D. Pedro Olivares y D. José María Caballero  
Soprano: D<sup>a</sup>. Mónica Barceló  
Tenor: D. José Antonio Roca  
Baritono: D. Juan Rodríguez Jiménez

16 de marzo

- **Vino, salud y cerebro**

Dr. Guzmán Ortuño Pacheco

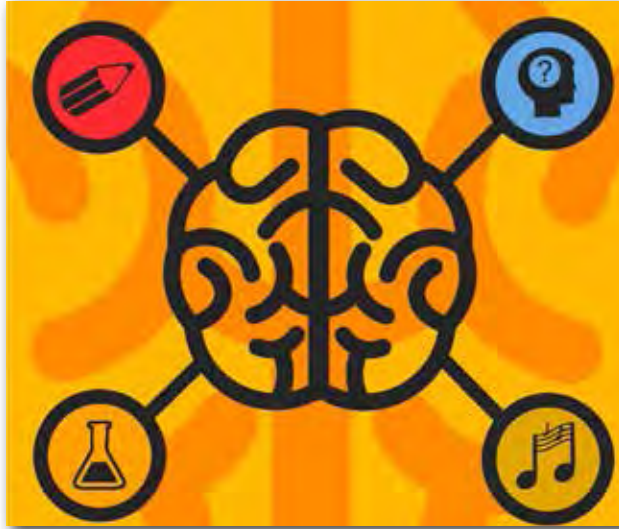
- **Degustación de vinos: estimular los sentidos**

D<sup>a</sup>. Magui Gómez Gómez  
*Bodegas San Isidro (BSI). Jumilla*  
D. Pedro Lencina Lozano  
*Presidente del CRDOP Jumilla*

- **Clausura de la XV Semana del Cerebro**

Dr. María Trinidad Herrero

## XV Conmemoración de la Semana Mundial del Cerebro en Murcia



Desde hace 20 años, durante el mes de marzo se celebra la semana del cerebro en más de 100 países de todo el mundo.

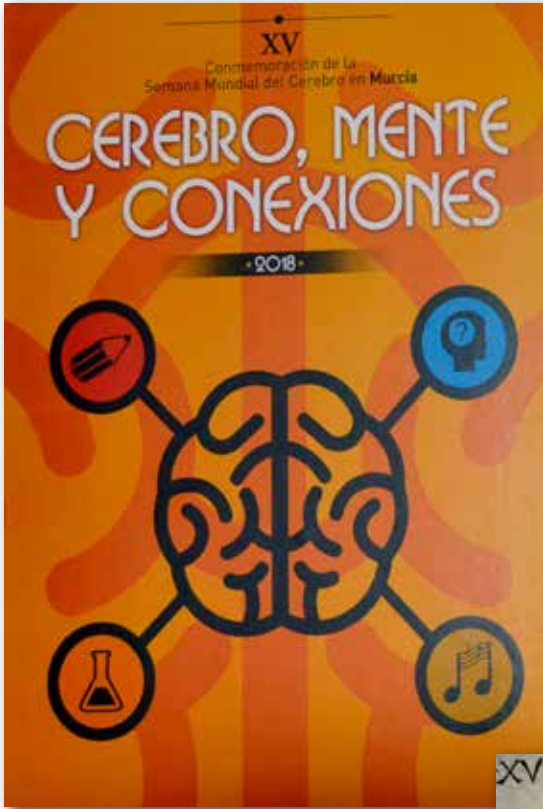
Se pretende llegar y hacer partícipes a personas de todas las edades (niños, adultos y mayores). Las actividades se dirigen a divulgar el conocimiento de las funciones del cerebro en cada país y en cada región, solo las limitan la imaginación de los organizadores y de los asistentes. Se intenta hacer asequible al cerebro a todo el mundo, aprendiendo en un ambiente relajado y divertido. En Murcia se conmemora desde hace 15 años ininterrumpidos. Este año los temas incluyen como siempre: amor, música y chocolate, y algunos otros temas como miedo, adicciones y el papel de la mujer en la neurociencia.





## Imágenes





Primer premio  
Alberto Bueno Ornazabal



Accésit  
Beatriz López Martínez

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

*En conmemoración del Día Mundial de la Inmunología*

**'Inmunología y Cáncer'**

25 de abril de 2018

**Apertura, bienvenida y presentación**

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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

**Excma. Sra. D<sup>a</sup>. Rocío Álvarez López**

Académica Numeraria de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia

**Participantes**

**Dra. D<sup>a</sup>. María Dolores Martínez Hernández**

Médico Residente del Servicio de Inmunología.

Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia

**Dr. D. Jerónimo Martínez García**

Facultativo Especialista en Oncología. Servicio de Oncología.

Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia

**Dr. D. Manel Juan Otero**

Jefe de Sección de Inmunoterapia. Servicio de Inmunología. Hospital Clinic. Barcelona

**Dr. D. Victoriano Mulero Méndez**

Prof. del Departamento de Biología Celular e Histología. UMU. IMIB

**Dr. D. Alfredo Minguela Puras**

Jefe de Sección de Inmunología. Unidad Citometría e Inmunología tumoral

Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia. IMIB

**Moderador**

**Dr. D. Alfredo Minguela Puras**

## Inmunología y Cáncer



Participantes de la sesión científica 'Inmunología y Cáncer' en conmemoración del Día Internacional de la Inmunología.

El Día Internacional de la Inmunología fue instituido en el año 2005 por la Federación Europea de Sociedades de Inmunología (EFIS) y la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) para promover y difundir el conocimiento de esta disciplina en la población general, destacando la importancia de prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades que se derivan de las alteraciones del normal funcionamiento del sistema inmunológico. La capacidad natural del sistema inmunitario para detectar y destruir células anormales podría prevenir la formación de muchos tipos de cáncer. No obstante, algunos cánceres logran evitar ser detectados y destruidos por el sistema inmunitario. Puede ser que produzcan señales que reducen la capacidad del sistema inmunitario de detectar y destruir las células tumorales, o es posible que tengan modificaciones que hagan más difícil que el siste-

ma inmunitario los reconozca y los ataque. Las inmunoterapias son tratamientos que restauran o intensifican la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer. En apenas pocos años, el rápido avance de la disciplina de inmunología del cáncer ha producido varios métodos nuevos para tratar el cáncer que aumentan la potencia de las respuestas inmunitarias contra los tumores. Estas terapias estimulan las actividades de componentes específicos del sistema inmunitario o contrarrestan las señales producidas por las células cancerosas que suprimen las respuestas inmunitarias. La revista *Science* designó a la "inmunoterapia del cáncer" como la Revelación del Año 2013 en reconocimiento a los progresos logrados en esta área. Estos avances son el resultado de las investigaciones científicas básicas sobre el sistema inmunitario realizadas durante largo tiempo.





De izquierda a derecha: D. Ginés Madrid García, D. Jerónimo Martínez García, D<sup>a</sup>. Rocío Álvarez López, D. Manel Juan Otero, D. Alfredo Minguela Puras, D<sup>a</sup> María Dolores Martínez Hernández y D. Victoriano Mulero Méndez

## Ponencias

- *Respuesta antitumoral.*  
Dra. María Dolores Martínez Hernández.
- *Inmunoterapia; logros y metas.*  
Dr. Jerónimo Martínez García.
- *Inmunoterapia celular; cómo "conducirla" en nuestros centros de garantías de éxito gracias a CART19.*  
Dr. Manel Juan Otero.
- *El pez cebra; un nuevo modelo para estudiar el papel de la inmunidad en el cáncer.*  
Dr. Victoriano Mulero Méndez.
- *Asistencia e investigación en onco-inmunología en el Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". IMIB.*  
Dr. Alfredo Minguela Puras.



La Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia y la Coordinadora de Fibromialgia  
y Fatiga Crónica de la Región de Murcia

*En conmemoración  
del Día Internacional de la Fibromialgia*

## **'La fibromialgia y su enfoque multidisciplinar'**

14 de mayo de 2018

**Apertura, bienvenida y presentación**

**Excmo. Sr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**

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

**Sra. D<sup>a</sup>. María Ángeles A. Ayala Serrano**

Presidenta de FIBROFAMUR

**Participantes**

**Dr. D. Carmelo Tornero Ramos**

Médico Adjunto de Reumatología del Hospital Morales Meseguer  
y Profesor de Reumatología de la UCAM

**Dra. D<sup>a</sup>. Lorena Belmonte García**

Psicóloga Clínica y Profesora de la Facultad de Educación de Universidad de Murcia

**Dr. D. José Ramón García Molina**

Antropólogo. EU en Gestión y Calidad de Servicios de Salud

**Dr. D. Francisco Javier Hidalgo Tallón**

Instituto de Neurociencias de la Universidad de Granada.  
Director de la Cátedra de Dolor Crónico de la UCAM

**Modera**

**Dr. D. Manuel Clavel-Sainz Nolla**



## La fibromialgia y su enfoque multidisciplinar



Asistentes a la sesión conmemorativa del Día Internacional de la Fibromialgia 'La fibromialgia y su enfoque multidisciplinar'.

### Ponencias

- *Fibromialgia: Tratamiento, pronóstico y evolución.*  
Dr. Carmelo Tornero Ramos.
- *Abordaje psicológico de la Fibromialgia.*  
Dra. Lorena Belmonte García.
- *Fibromialgia: conocimiento y acción.*  
Dr. José Ramón García Molina.
- *Decálogo de Fibromialgia para Médicos de Atención Primaria.*  
Dr. Francisco Javier Hidalgo Tallón.

# Fibromialgia: Tratamiento, pronóstico y evolución

❁ Carmelo Tornero Ramos ❁

Médico Adjunto de Reumatología del Hospital Morales Meseguer  
y Profesor de Reumatología de la UCAM

La palabra fibromialgia (FM) significa dolor en los músculos y en el tejido fibroso (ligamentos y tendones). Consiste en una anomalía en la percepción del dolor, de manera que se perciben como dolorosos, estímulos que habitualmente no lo son. No se conoce la causa de esta alteración, pero se piensa que hay muchos factores implicados.



El apoyo social contribuye a mejorar el aspecto físico y mental de los pacientes diagnosticados de FM y las redes sociales pueden funcionar como un soporte emocional, una fuente de información y un medio de empoderamiento para el paciente. Facebook® es una red social ampliamente usada y se han evaluado las características de las páginas relacionadas con esta patología con las siguientes conclusiones:

- El número de «me gusta» implica un tipo de marketing «boca a boca»; es decir, una mayor difusión en función del interés de las personas.

- El tipo de página «apoyo al paciente» presentó mayor número de «me gusta», posiblemente porque comparten mensajes emotivos que evidenciaron tener una mayor respuesta por parte de los visitantes.
- Estos resultados son importantes porque pueden orientar a las organizaciones de salud que administran páginas de Facebook® relacionadas con la FM, de tal manera que exista una mayor difusión de la información sin perder la calidad.

## ¿Cómo se trata?

La FM no tiene cura, por lo que el objetivo del tratamiento es disminuir el dolor y tratar los síntomas acompañantes, para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Es importante conocer la naturaleza de la enfermedad y cuáles son los factores desencadenantes de los brotes, realizar tratamiento de las alteraciones psicológicas asociadas si las hay (ansiedad y depresión) y ejercicio físico suave diariamente. El tratamiento debe ser multidisciplinar y planificarse de forma individualizada.

Como objetivos terapéuticos básicos se plantean los siguientes: disminuir el dolor y la fatiga, mejorar el sueño y los niveles de actividad, la adaptación y calidad de vida, mantener la funcionalidad e incrementar la capacidad de afrontar la enfermedad y mejorar el bienestar psicológico.

Los pilares básicos del tratamiento de estos pacientes son: la información y educación en relación a su enfermedad, el tratamiento farmacológico, la realización diaria de ejercicio físico moderado y el tratamiento psicológico.

Es importante establecer las mejores condiciones para un sueño reparador. Tener una cama no excesivamente blanda ni excesivamente dura, así como una almohada baja. Evitar la ingesta de sustancias y bebidas estimulantes, las temperaturas extremas y los ruidos y luces.

Los analgésicos disminuyen de manera parcial el dolor y sólo se deben tomar si el médico lo indica. Otros grupos de medicamentos utilizados son los relajantes musculares que deben tomarse en tandas cortas y algunos fármacos antidepresivos que aumentan los niveles de serotonina y que mejoran los síntomas de la FM.

### Terapias físicas

Existe un acuerdo prácticamente unánime en que los programas de ejercicios deben ser una de las recomendaciones básicas en pacientes con FM ya que no se ha encontrado evidencia de que el ejercicio físico empeore las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se deben valorar tres alternativas, aunque las únicas conclusiones basadas en evidencia de calidad moderada-alta se refieren al ejercicio aeróbico:

1. Ejercicio aeróbico: natación, bicicleta, ejercicios en el suelo, danza... Hay evidencias (Grado A) de que produce mejoría del dolor, la salud mental, el grado de ansiedad y el impacto global de la enfermedad en la vida del paciente.
2. Ejercicios de fortalecimiento muscular: pretenden mejorar la fuerza, resistencia y potencia muscular realizando contracciones musculares contra determinadas resistencias como bandas elásticas, pesas o el propio peso del paciente.
3. Ejercicios de estiramiento o flexibilidad: su objetivo es mejorar la flexibilidad muscular y de los tejidos blandos.

### Tratamiento farmacológico

Tiene como objetivo la mejoría de aspectos parciales de la FM pero no su curación. No existe ningún medicamento con indicación específica para la misma y aunque los síntomas son múltiples, debe evitarse en la medida de lo posible la polifarmacia, ya que la frecuencia de efectos adversos en estos pacientes es mayor que en la población general.

**Tratamientos Antidepresivos:** Fuerte evidencia de la eficacia de los antidepresivos en la reducción del dolor, las alteraciones del sueño, la depresión y la calidad de vida; amitriptilina (Grado A), Duloxetina (Grado A) y fluoxetina (Grado B).

- *Ciclobenzaprina:* Es un relajante muscular. Reduce el dolor a corto plazo y mejora el sueño (Grado A).
- *Pregabalina:* Puede recomendarse para el tratamiento del dolor, mejora el sueño y la calidad de vida (Grado A).
- *Tramadol:* Hay moderada evidencia (Grado B) sobre su efecto en el manejo del dolor como fármaco único o combinado con el paracetamol.
- *Paracetamol:* Es el fármaco más utilizado, aunque su eficacia es muy variable (Grado D). No obstante, su uso parece razonable por razones de tolerancia y seguridad.
- *Antiinflamatorios no esteroideos:* Pueden ser útiles como adyuvantes analgésicos cuando se combinan con antidepresivos tricíclicos, ciclobenzaprina o benzodiazepinas (grado D).

- Glucocorticoides: No se recomienda su uso para el tratamiento de la FM (Grado D).

Evitar los opioides potentes

### **Tratamiento psicológico de apoyo**

Tiene como objetivo controlar los aspectos emocionales de la ansiedad y la depresión que agravan la FM.

#### **Terapia cognitivo-conductual (TCC):**

La combinación de tratamiento psicológico y ejercicio físico reduce el impacto global de la enfermedad en la vida de los pacientes. Hay fuerte evidencia (Grado A) de su efecto beneficioso sobre el control de los síntomas principales de la FM: dolor, fatiga, malestar físico y el estado de ánimo.

#### **Terapia conductual operante (TCO):**

Se ha evidenciado su eficacia (Grado A), reduciendo el número de visitas médicas.

### **Tratamiento con agentes físicos**

El dolor musculoesquelético generalizado parece un mal candidato para los tratamientos físicos ya que estos, habitualmente, tienen un efecto fundamentalmente local. Entre las estrategias disponibles se encuentran: laser, termoterapia, estimulación nerviosa transcutánea (TENS), ultrasonido, magnetoterapia y tratamientos físicos aplicados a nivel craneal.

No se ha demostrado de forma suficiente el efecto beneficioso del tratamiento con otras terapias físicas, como la quiropráxis o el masaje, y por tanto, no se recomienda su uso. Tampoco existe suficiente evidencia para recomendar el uso de terapias naturales, como la acupuntura, la homeopatía, la ozonoterapia, el taichí, el reiki, el Qi-Gong o el uso de suplementos dietéticos y nutricionales.

### **Pronóstico y evolución**

Si bien la FM es una afección crónica en la que el dolor persiste durante muchos años, no acorta la esperanza de vida y no es una enfermedad degenerativa ni deformante. Cursa a brotes, que pueden desencadenarse ante sobreesfuerzos, cambios climáticos o estados de ansiedad o depresión. A pesar de tener un carácter benigno porque no produce secuelas físicas (no destruye las articulaciones, no ocasiona lesiones irreversibles ni deformidades) ni influye en la supervivencia del paciente, el impacto que origina en la calidad de vida de quien la padece es muy variable de unas personas a otras pudiendo ser limitante. En su repercusión social y laboral concurren la percepción del dolor, el malestar generalizado y la pérdida de funcionalidad corporal.



# Abordaje psicológico de la fibromialgia

## Conclusiones

❁ Lorena Belmonte García ❁

Psicóloga Clínica y Profesora de la Facultad de Educación  
de Universidad de Murcia

La fibromialgia es una enfermedad crónica que afecta a la esfera biológica (se refleja en la falta de energía, dolor, alteraciones de sueño, etc.), psicológica (depresión, ansiedad) y social. Se caracteriza por dolor crónico y generalizado en el aparato locomotor (11 de 18 puntos), fatiga intensa, alteraciones del sueño, depresión, ansiedad, rigidez articular o cefaleas.

Entre sus predisponentes destacan la agregación familiar, fenotipos genéticos, situaciones traumáticas en infancia, ansiedad, depresión, estrés postraumático, estrés laboral. A nivel patogénico encontramos alteraciones en músculo y tejido blando, alteraciones del eje hipotálamo hipofisoadrenal, disfunción del SNA, sustancias implicadas en la inflamación, mecanismos de procesamiento de dolor, disminución de flujo sanguíneo cerebral en zonas de estimulación dolorosa, incremento de la sustancia P en líquido cefaloraquídeo y alteraciones en neurotransmisores.

Es necesario el tratamiento psicológico porque es importante el abordaje multidisciplinar. No hay evidencia de alteración anatomopatológica del aparato locomotor ni en SNC y SNP y los demás hallazgos son inespecíficos (músculo, tejido blando, mitocondria). Sí alteración en SNA (relacionados con el estrés). Hay evidencia de cambios estructurales y funcionales en el cerebro producidos por el estrés psicológico. La activación emo-

cional empeora el dolor. Asociado a, síndrome de fatiga crónica, síndrome de intestino irritable, disfunción temporomandibular, urgencia miccional, cefalea crónica, depresión, trastorno de pánico, TEPT, trastorno de personalidad límite.

Los pacientes con FM tienen más problemas psicológicos que los grupos control y pacientes con trastornos de dolor crónico (artritis reumatoide). Mayores distorsiones cognitivas, depresión, ansiedad, somatización, fobias, trastorno de pánico. Asociación entre inicio de la FM y estresores psicológicos crónicos. Mayores porcentajes de problemas psicosociales y ambientales previos al diagnóstico. La ansiedad crónica produce tensión muscular y aumento de la receptividad al dolor o disminución de la tolerancia al dolor y mantenimiento del "sentimiento doloroso" una vez cesado el estímulo nociceptivo. El dolor, por otra parte, puede generar una respuesta de ansiedad patológica.

Habría que identificar las áreas afectadas y trabajar aspectos emocionales, cognitivos, conductuales y sociales a través de técnicas cognitivo conductuales.





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

*Día Mundial del Alzheimer*

**'Sigo siendo yo'**

20 de septiembre de 2018

*Día Mundial de las Personas Mayores*

**'Prevenir la fragilidad'**

1 al 3 de octubre de 2018



## Prevenir la fragilidad



D<sup>a</sup>. María Trinidad Herrero Ezquerro y D. Ignacio González Martínez-Moro, durante la presentación de la XV Edición 'Máster en Envejecimiento'

Envejecer es una oportunidad maravillosa si se envejece bien. La paradoja del envejecimiento radica en el secreto de saber envejecer bien. Al cumplir años se pueden desarrollar e incorporar habilidades que mejoren la gestión de las emociones. De este modo, quien lo logra, cuando envejece se vuelve más feliz.

No obstante, para disfrutar de los años dorados en la plenitud tardía de la vida, es imprescindible mantener cuerpo y mente en condiciones adecuadas, desde muy temprano (idealmente desde joven pero importante desde la década de los 40 años); se deben seguir normas y hábitos de vida saludables que permitan mantener la actividad física, mental y social, con el fin de evitar enfermedades mayores. Se especula que con los avances médicos, científicos y tecnológicos la reversibilidad del envejecimiento posiblemente estará al alcance de todos en pocos años...

Entretanto el secreto de la longevidad saludable radica en mantenerse activo física y psíquica y socialmente, intentar ser feliz, ser buena persona y tener ganas ilimitadas de seguir aprendiendo.

Estos son los secretos de los protagonistas de "Aquí Sigo" de Lorenzo Hagerman: "El secreto de la longevidad".

**20 de septiembre, 2018**

**Día Mundial de la enfermedad de Alzheimer  
"SIGO SIENDO YO"**

**19:00 h** > Salón de Actos de CajaMar (Plaza Teatro Romea)

**Entrega del Premio del III Concurso del Cartel Semana de las Personas Mayores**

**D. Enrique Ayuso Hernández.** Secretario General, Fundación HEFAME

**D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero Ezquerro.** Facultad de Medicina. Directora IUJE, UMU

**D<sup>a</sup>. María Guadalupe Ruelas.** Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca. México

*Modelo integrado para la atención del adulto mayor maltratado*

**1 de octubre, 2018**

**12:30 h** > Salón de Actos, Centro Social Universitario. *Campus de Espinardo. UMU*

**D. Juan José Parrilla Paricio.** Académico de Número, Real Academia de Medicina,

*¿Envejecimiento irreversible?: Estrategias preventivas y terapéuticas*

**17:30 h** > Salón de Actos, Facultad Ciencias Sociosanitarias. *Campus de Lorca*

*Largometraje:*

*AQUÍ SIGO, de Lorenzo Hagerman: El secreto de la Longevidad*

**D. José Antonio González-Cuevas.** CEO Ideas Agitadas. Barcelona.

**D. David Iyú.** Decano, Facultad Ciencias Sociosanitarias, UMU.

**D. Luis Martínez Muñoz.** Director Gerente, Fundación Poncemar, Lorca.

**D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero.** Catedrática de Medicina, Directora IUJE, UMU.

**2 de octubre, 2018**

**19:00 h** > Salón de Actos, Edificio C, Instituto de Envejecimiento

**D. Marcos Alonso Bote Díaz.** Departamento de Sociología, Universidad de Murcia.

*Nuevas oportunidades, nuevos canales: Comunidades virtuales de contactos para personas mayores*

**3 de octubre, 2018**

**17:30 h** > Salón de Actos, Real Academia de Medicina de Murcia. (Plaza Preciosa)

*Presentación de la XV Edición. Máster en Envejecimiento*

**D. Ignacio González Martínez-Moro.** Director del Máster.

**D<sup>a</sup>. María-Trinidad Herrero.** Académica de Número, Real Academia de Medicina,

Directora, Instituto Universitario Investigación en Envejecimiento.

**19:00 h** > Salón de Actos, Real Academia de Medicina de Murcia. (Plaza Preciosa)

*Largometraje:*

*AQUÍ SIGO, de Lorenzo Hagerman: El secreto de la Longevidad*

Organizan:



instituto universitario  
investigación  
envejecimiento



European Innovation  
Partnership on Active  
and Healthy Ageing  
RESPIRE@UJA

Colaboran:



fundación HEFAME



Fundación  
PONCEMAR



# DÍA MUNDIAL DE LAS PERSONAS MAYORES

SECCIÓN DE MEDICINA  
2018



"PREVENIR LA  
**FRAGILIDAD**"

**Medalla de Oro**



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

**Medalla de Oro**

**Apertura y bienvenida**

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

**Lectura del acta de conceción**

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

**Discurso de recepción**

**‘El Cooperativismo Sanitario y la Gestión de ASISA  
en la Región de Murcia’**

**Dr. Diego Lorenzo Sáez**  
Delegado Médico Provincial de ASISA de Murcia  
y Vicepresidente Nacional

**Discurso de contestación**

**Ilma. Sra. D<sup>a</sup>. María Trinidad Herrero Ezquerro**  
Académica de Número de la Real Academia de Medicina  
y Cirugía de la Región de Murcia

**3 de mayo de 2018**



## Medalla de Oro



Sesión extraordinaria y solemne de entrega de la Medalla de Oro de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia a D. Diego Lorenzo Sáez



De izquierda a derecha: D. Enrique de Porres Ortiz de Urbina, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, D. Diego Lorenzo Sáez, D<sup>a</sup>. María Trinidad Herrero Ezquerro, D. José Carlos Vicente, D. Juan Monzó y D. Ginés Madrid García.

# El Cooperativismo Sanitario y la Gestión de ASISA en la Región de Murcia

✿ **Diego Lorenzo Sáez** ✿

Delegado Médico Provincial de ASISA de Murcia  
y Vicepresidente Nacional

*Excelentísimo Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, Dr. Manuel Clavel-SainzNolla.*

*Ilustrísimos Académicos,*

*Autoridades,*

*Presidente de ASISA, y demás Consejeros*

*Familiares*

*Amigos y amigas,*

*Buenos tardes a todos.*

Debo de comenzar agradeciendo esta distinción, que, pueden estar seguros, recojo y acojo, con enorme alegría y orgullo, pero también con alguna duda, pues pienso si seré o no merecedor de esta distinción.

Porque, para mí, *esta Medalla de Oro de la Real Academia de Medicina de Murcia* es sobre todo, y antes que nada, *un compromiso*, y como la trayectoria de mi vida profesional ha respondido a esta venerable declaración de principios. En consecuencia, Señores Académicos, pueden estar seguros de que me esforzaré en honrar la medalla que esta Real Academia, ha decidido concederme.

Muchísimas gracias.

En segundo lugar, y ya cargado de afectividad, quiero *agradecer a mi familia* su amor, paciencia y entrega hacia mí, durante esta “larga juventud”. Aunque hay *dos ausencias* que permanecen en mi recuerdo.

Les estoy hablando de *mis padres* fallecidos

hace ya algunos años, que me guiaron y apoyaron, y de *mi esposa*, Josefina, fallecida más recientemente, que ha sido mi compañera de vida, durante estos últimos 50 años, mi consejera y guía permanente, que hoy de estar presente sin ninguna duda diría: *¿quién nos lo iba a decir esto a nosotros cuándo empezamos?*; aunque, estoy seguro, que ella siempre supo, que yo era bastante persistente para mis motivaciones.

Lógicamente también muchas Gracias, a mis hijos y sus parejas, a mis nietos, y a mis hermanos. Un acto como este no tendría sentido sin vuestra presencia hoy aquí, por vuestro ejemplar comportamiento en el antes, y también espero que en el después.

Igualmente debo de agradecer la presencia y congratularme que haya podido acompañarme en este acto, a mi buen amigo y mejor jefe, el presidente de ASISA, el Dr. Francisco Ivorra, junto con algunos compañeros gestores de ASISA en otras provincias, aunque no he de olvidar, y por tanto recordar la gran influencia que para mí ha tenido, el conocer de cerca al ideólogo de nuestra Entidad, el médico catalán Dr. José Espriu inventor del Cooperativismo Sanitario, que fue el que me propuso, para que me responsabilizara “*de una ASISA –Murcia recién nacida*”. y como no, también, del anterior presidente de Asisa el Dr. Francisco Carreño ya fallecido, que me trataba como a un hijo suyo.

Mi trayectoria vital, el resumen es la siguiente: Nací en Chercos, un pequeño pueblo de la Provincia de Almería, cercano al Macael conocido por sus canteras de mármol, y después como mi padre era Maestro y estuvo una larga temporada destinado en Caniles (Granada) estando allí hice el Bachiller y luego la carrera de Medicina en aquella Facultad, consiguiendo ser becario y obteniendo el Sobresaliente en el título de licenciado.

Después y estando haciendo el último tramo de las Milicias Universitarias, me inscribí en la oposición a médicos militares, que después aprobé con un buen número, y ello me facilitó el que inicialmente me destinaran a Valencia donde ya se había trasladado mi familia, y allí compagine mi destino militar con mis estudios universitarios, obteniendo el Diploma de Médico Puericultor y el Título de la especialidad de Pediatría.

A los tres años ascendí a Capitán médico, y tras un año con destino forzoso en Orense, solicite la vacante de menor exigencias militares, que logre por mi número de escalafón, y esta fue la de médico de militar del Tercio de la Guardia civil de Murcia, a donde aterrice en el 1968, y como era compatible, se me concedió la interinidad de una plaza de Pediatría en el cercano Beniaján, y así inicie el pluriempleo propio de aquella época. De ambas situaciones que duraron más de 20 años, tengo recuerdos y anécdotas muy entrañables, de la Guardia civil he de decir que son una personas, serviciales, disciplinados y muy españoles, aceptando con agrado sus múltiples y variados servicios, y de mi clientela pediátrica en Beniaján pues manifestar que los 20 o 30 niños los trataba diariamente con cariño y responsabilidad, y ello ha sido compensado con el afecto de numerosos padres, que ahora con cierta frecuencia, me paran y me saludan presentándose a su hijos y a sus nietos.

Pasados unos años, llego en el 1972 inesperadamente un médico catalán, el Dr. José Espriu, lleno de ilusiones, y con una generosidad sin límites, que era el Presidente del Igualatorio Médico de Barcelona, y deseaba

crear otro Igualatorio con delegaciones en todas las Provincias, para que sirviera de eslabón intermediario, con los demás Igualatorios colegiales ya existentes, mayoritariamente ubicados por el norte del País. Pero anunciando *los siguientes condicionantes* para esta nueva Entidad:

- Que sería propiedad en régimen de igualdad de los propios médicos.
- Que ellos mismos la gestionarían
- Que su principal fin sería proporcionar una adecuada y satisfactoria asistencia a los pacientes.
- Y que sus excedentes se derivarían a la propia gestión y también a promocionar unos adecuados servicios complementarios (clínicas).

Para tal fin, provoqué dos reuniones en el salón de actos de nuestro Colegio de Murcia, y en la segunda, tras haberle realizado yo unas preguntas, me llamo y me dijo “Pediatra Vd, estaría de acuerdo en llevar la responsabilidad de esta gestión que yo les he propuesto? Lógicamente con la ayuda inicial desde Barcelona, tanto de la gestión administrativa, como de la económica, pero le anticipo que por ahora de gratificación “nada de nada”, hasta que pasen unos años. Y como es lógico yo acepte encantado.

Con esa misma ilusión, también comenzaron otras numerosas delegaciones provinciales, y así en pocos años se implantó esta peculiar **compañía de seguros “de los médicos”**, que después su propio promotor tras observar el fenómeno social “del cooperativismo en Mondragón”, considero necesario utilizar “*el marco cooperativo*” en nuestra gestión, y también en su propia Entidad de Cataluña, y para ello, nos formalizo una cooperativa (Lavinia) que sería la única dueña de Asisa, que inicialmente se había organizado como S.A.

Para ratificar su filosofía quiero recordar aquí *sus propias palabras*:

*“Me he esforzado para servir a unas ideas que*

*son justas y también muy simples: que el enfermo hable con confianza con el médico, que el médico quiera al enfermo, y que entre los dos, no se interponga nada ni nadie”.*

*“Estamos hablando de la dignidad de la medicina que cura a las personas, y de la dignidad que merece siempre el ser humano enfermo, y eso no se puede ensuciar con ningún afán de lucro”. “He luchado siempre, hasta la muerte, por las ideas, la fuerza del convencimiento y el diálogo. Si volviera a nacer volvería a hacer lo mismo: trabajar para la medicina y el cooperativismo sanitario”.*

*“El cooperativismo sanitario no es un sistema o un tipo de fórmula estereotipada. Es una vida, un camino de libertad que posibilita la vida de una comunidad, o mejor dicho, de una asociación altruista de seres humanos comprometidos”.*

En la realidad este cooperativismo sanitario de Espriu, se ha hecho poco a poco, y ha sido posible con la participación de los médicos y de los usuarios. En él, se busca eliminar la intermediación en la relación médico paciente, y además también que ambos, los médicos y los pacientes, intervengan en una medicina de calidad.

La cooperativa que se creó lleva el nombre de Lavinia. (por ser un vocablo utilizado por su hermano el poeta Salvador Espriu). Y como por definición, una cooperativa sólo puede asegurar a los miembros de su cooperativa, la ya existente aseguradora ASISA, (Asistencia Sanitaria Interprovincial **Sociedad Anónima**) sería y sigue siendo la Entidad Contratante.

A los pocos años Lavinia, ya estaba organizada en todas las provincias, e integrada por más de 20.000 médicos españoles que además lógicamente también pertenecían a los cuadros asistenciales de la aseguradora ASISA, cuya única propietaria era y es la Cooperativa LAVINIA.

El órgano de gobierno de la cooperativa se denomina Consejo Rector, y el Presidente de la cooperativa es el presidente de la aseguradora, y los cooperativistas con voz y voto se

manifiestan anualmente en las *Juntas Preparatorias Provinciales* y después en la *Anual Asamblea Nacional*. A nivel provincial, el responsable es el Delegado Médico ayudado por la Comisión Delegada, todos ellos elegidos por votación periódica.

Yo a los pocos años, fui elegido miembro de este Consejo Rector, y después se me otorgo por decisión del Dr. Ivorra la Vicepresidencia.

Los principios básicos de la cooperativa están reflejados en sus estatutos y están dirigidos al logro de una *“medicina social satisfactoria”*, y son los siguientes:

- **Libertad de adhesión a la Cooperativa**, libre permanencia en ella y también libertad de elección de médico por los asegurados, con pago por acto profesional realizado..
- **Igualdad de derechos cooperativos**, tanto políticos, sociales como económicos.
- **Organización, gestión y control democráticos**, ejercidos por los propios socios sin intermediario alguno.
- **Ausencia de todo afán especulativo y de lucro mercantil**, pues el capital nunca dominará en la Cooperativa y Esta destinará sus excedentes a mejoras de servicios asistenciales, participación de los socios y accionistas e instituciones de formación, actualización y previsión social.
- **Autonomía y soberanía plenas de la entidad**, dentro del respeto a la LEY y con atención especial a las necesidades asistenciales, sin admitir injerencias externas, ni presiones dirigidas a alterar, condicionar o distorsionar las características anteriormente expuestas. Todo ello sin perjuicio de la vocación de promover y realizar auténticas relaciones inter-cooperativas e inter-institucionales de todo orden. **Con Solidaridad Interinstitucional con las demás Entidades del Cooperativismo, y en especial del Sanitario.**

Con estos principios se reorganizó nacionalmente la Aseguradora ASISA y, poco a poco, siempre paso a paso, con el resto de empresas que actualmente integran el grupo, hasta llegar a la **creación de una Fundación propia**, que refleja igualmente su compromiso social.

Porque su fin principal como hemos citado, es el servicio y no el lucro, y las decisiones son por amplia mayoría de sus socios, que después reciben sus beneficios en razón al trabajo aportado.

A diferencia de la empresa mercantil, que persigue unos beneficios en relación al capital, y sus objetivos están al margen del colectivo integrante.

La realidad actual de **ASISA Nacional**, esquemáticamente es la siguiente:

Ser una de las tres compañías más importantes del país.

Tener Delegaciones Provinciales en toda España,

Ocasionar una facturación anual que ya rebasa los 1.100 millones de Euros.

Dar asistencia sanitaria a más de 2.000.000 de personas, aseguradas directamente a través de Pólizas Privadas o también por pertenecer a los Colectivos Nacionales integrados en el modelo MUFACE.

Poseer una importante Red Hospitalaria propia, integrada por 14 Clínicas de un alto nivel asistencial, de las cuales dos de ellas están ubicadas en Murcia.

Y también ofertar otras contrataciones complementarias: Dental, Vida, Accidentes, Hospitalización y Decesos. Captando así unos 10.000 asegurados más.

Refiriéndonos ya a **ASISA Murcia**, los principios de esta gestión no fueron difíciles pues el crecimiento fue progresivo, fundamentalmente, por la ayuda de los numerosos compañeros médicos que se afiliaron masivamente, y así ASISA Murcia fue creciendo, gozando, de la confianza progresiva de los murcianos.

Es fácilmente imaginable que relatarles estos inicios y sus consecuencias me llenan de orgullo, de emoción y, también, de agradeci-

miento, no olvidando tampoco a la labor mantenida de los empleados de la Delegación, y los de las dos Clínicas, siempre fieles a nuestra gestión.

En el año 1975 se crearon *las tres grandes mutualidades de empleados públicos*, Algo más de dos millones de personas lo que contribuyó al auge de nuestra Entidad, al poder estos elegir anualmente donde recibir su atención médica, bien a través del marco de la Sanidad Pública, o de las Compañías de seguros médicos concertadas, entre las que estaba ASISA, siendo estas desde el principio las más elegidas (casi el 80% optaron por las Compañías y entre ellas por ASISA).

También hemos de reconocer que en aquella época, ya se convivía con un profundo cambio político-social y económico que estaba viviendo la sociedad española y ello nos ayudó bastante, pues con el incremento del nivel de vida, se aumentaron notablemente, los *asegurados suscriptores de pólizas particulares*, convirtiéndose en muy pocos años *ASISA Murcia en la Compañía Líder del sector en la Región*, circunstancia que se mantiene hasta la actualidad.

Igualmente hemos de mencionar, la importancia **del compromiso de nuestro Consejo Rector, al ayudarnos a generar importantes inversiones**, para así contar *con estructuras sanitarias propias*, que nos permitiesen ofrecer el mejor servicio posible, a nuestros asegurados y a nuestros médicos. Siendo además, la esencia de nuestra organización.

*La cooperativa*, como he comentado anteriormente, *no tiene ánimo de lucro y por ello sus excedentes se han empleado en facilitar los mejores medios técnicos a nuestros médicos*, para ejercer su profesión y desarrollar su vocación, y siempre a la vanguardia de la ciencia, como es nuestra obligación como médicos,

Con bastante ilusión, en Murcia primero adquirimos **la Clínica Nuestra Señora de Belén**, que tras su pequeña ampliación y reforma, fue nuestro principal centro hospitalario regional, y que ahora se dedica a una Residencia para la 3ª edad, porque años más



tarde adquirimos la **Clínica Virgen de la Vega**, que era la clínica privada de referencia en la Región, y en base a esta circunstancia, yo convencí a mi Presidente Dr. Carreño y al Consejo Rector, al indicarles que con su adquisición, imitábamos a la importante operación que por aquella época había realizado el Corte Inglés comprando Galerías Preciados, “al adquirir su mayor competencia”.

Después en estos últimos años la hemos ampliado con la construcción de un nuevo edificio, y con sus reformas de casi todos los servicios, y el lógico equipamiento tecnológico, hemos logrando **un HOSPITAL moderno y eficaz** que ya por su amplitud y equipamiento esta entre los 15 mejores hospitales privados de España y **así se ha reconocido con el otorgamiento de varios premios importantes.**

En resumen, que de la nada, hemos llegado hasta aquí, haciendo camino al andar, y la realidad es que **en Murcia;**

- ASISA es la compañía líder del sector asegurador sanitario en la región de Murcia desde hace bastantes años.
- Dando cobertura sanitaria a más de 92.000 personas
- Más de 1.000 médicos trabajan para nosotros.
- Y más de 36 millones de euros al año los que abona ASISA en concepto de honorarios médicos de esta Región.
- Además de lograr tener en propiedad dos clínicas propias, con más 300 trabajadores afiliados.

Y YA PARA TERMINAR....He de reconocer que durante estos prolongados años, yo he dado muchos pasos en este camino, para lograr estas realidades, **PERO ESO SI, NO HE IDO SOLO.** Pues he gozado de la *tutela de mi Consejo Rector*, y además he tenido siempre el *apoyo de mis compañeros provinciales.*

**También la sociedad Murciana ha sido muy generosa con nuestra Entidad y conmigo mismo,** pues en estos últimos años han reconocido esta labor con las **siguientes menciones:**

- ✓ Premio UCOMUR, a Asisa Lavinia por ser una cooperativa peculiar (de médicos y muy importante en la Región).
- ✓ Premio MERCURIO, a Asisa otorgado por la Cámara de Comercio.
- ✓ Premio Consejería de Sanidad a nuestro Hospital LAVEGA.
- ✓ Premio de la Asociación Española contra el Cáncer, al Hospital por su gestión social.
- ✓ Nominación con mi nombre, de la calle iniciada con la fachada posterior del nuevo Hospital HLA la VEGA.
- ✓ Premio IDIS al hospital por su adecuada gestión.
- ✓ Premio HIPOCRATES a mi persona por el Colegio de Médicos.

Y finalmente la situación que nos ocupa con la **concesión de la Medalla de Oro, por esta Real Academia de medicina y Cirugía, a título personal,** que termina de colmar todas mis ilusiones.

En consecuencia, bien podría de nuevo, hacer más las palabras de nuestro fundador el Dr. Espriu:

*“Soy un imbécil apasionado...Porque cuesta mucho animar a la gente.*

*Pero aún confío en que, como mínimo se llegue al convencimiento de que el cooperativismo sanitario y la medicina social satisfactoria, son una opción por la vía de los resultados. El único capital que tenemos son las personas convencidas, porque toda nuestra filosofía nace de la necesidad de compartir con otras personas, el tener que luchar contracorriente, para saborear la paz de haber intentado siempre hacer una medicina satisfactoria.”*

Y este ha sido mi camino, este ha sido mi compromiso, gracias de nuevo a todos los que

me han acompañado, impulsado, alentado, y abrigado.

Y también gracias de nuevo, otra vez, a la Real Academia de Medicina de Murcia por la importante labor a favor de la ciencia médica, de la investigación y de adecuada gestión habiendo considerado útil esta humilde gestión personal.

Muchas gracias, buenas tardes.



# La Academia en la Historia



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

*Memoria*

**'Sobre la aplicación de la pasta  
sulfo-azafranada para la curación del Cáncer'**

1856

Discurso de Ingreso

**D. José Meseguer Huertos**

Máximo representante de la Urología en Murcia (S. XIX). Cirujano.

Académico de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

Presidente de la Asamblea Provincial de la Cruz Roja



# Sobre la aplicación de la pasta sulfo-azafranada para la curación del Cáncer

✿ José Meseguer Huertos ✿  
1856

Señores

**M**il veces he cogido la pluma impulsado por el noble deseo de conquistarme un honroso lugar entre los que dignamente ocupáis, y, otras tantas he desistido de mi temeroso pensamiento. Las grandes dificultades con que debía luchar para escribir una memoria ajustada a las vigentes disposiciones reglamentarias, (por otra parte digna de tan ilustres académicos) de continuo me arredraban a emprender una tarea notoriamente superior a mis conocimientos actuales. Preciso fuerzas que en mi profundo desaliento, me reanimasen las afectuosas indicaciones de personas a quienes aprecio tanto como respeto para verme hoy, decidido a correr los azares del temerario pescador que en frágil barquilla se engolfase en un mar tempestuoso. Heme pues ante vuestra consideración dispuesto a continuar el rumbo de mi navegación incierta. Heme pues decidido a bosquejar sucintamente el Cáncer, y a manifestar los resultados obtenidos en mi práctica del uso de la pasta sulfo-azafranada en el tratamiento de los botones cancerosos de la cara. Pero no vayáis pues a esperar de estas ligeras consideraciones, ideas nuevas o pensamientos originales: no vengo a sorprender vuestras prácticas consumadas con hechos sorprendentes o teorías ingeniosas; es cuestión, como sabéis, discutida ya por los Cam-

peones de la ciencia, y cumpliría mal a un novel de tan escasos recursos como yo, darla cima de una manera cumplida o presentársela con alguna novedad. Reuniré sin embargo todos mis esfuerzos para luchar con ahínco bajo el amparo benéfico de vuestra protección indulgente; más si naufrago, recordar que solo un plausible deseo no ha conducido a ello, y permitidme entonces que exclame con Francisco,<sup>1º</sup> “Todo se ha perdido menos el honor”.

## **Del cáncer y de la pasta sulfo-azafranada**

Al considerar señores, los extensos límites que abraza la proposición emitida, y al considerar que de tratarla con su natural extensión, se haría en este lugar pesada y enojosa, advertiremos que en gracia de la brevedad omitiremos algunos puntos, reasumiremos otros y presentaremos en fin nuestro trabajo con todo el laconismo posible. Daremos una sola pincelada a la historia de la enfermedad, a sus divisiones, causas, síntomas, etc. Hablaremos después de las Diátesis, del tratamiento y terminaremos con la exposición de algunos hechos clínicos, y a agonías, ya recogidos en nuestra propia práctica. Así recordaremos que la palabra Cáncer, fue creada por los Médicos griegos en un sentido figurado, que derivadas de Cáncer, Cangrejo Lan-

gosta marina por la semejanza que suponían existió entre las venas varicosas que recorren el tumor canceroso y, las patas de aquel crustáceo, o bien porque suponían realmente devoradas las partes enfermas por un animal, (cuya opinión tradicionalmente conserva todavía el vulgo) es una enfermedad que bajo del punto de vista sintomático, conoció perfectamente Hipócrates. Admitidas muchas especies desde la más remota antigüedades indicada igualmente la distinción entre el Escirro y el Cáncer, se ha conocido muy poco su historia anatómica hasta principios de este siglo, en cuya época se dedicaron a este género de investigaciones, Abernethy, Burus, Escarpa, Bayle, Cayoll, Laence y Rocamier, cuyos importantes trabajos han sido ventajosamente combinados por Council, Huer, Andral y Verad.

En este lugar consignaríamos la definición del Cáncer, si como dice Moneret lo permitiese el estado actual de la ciencia; más en la imposibilidad de dar una definición que convenga y, pueda ser aplicable exclusivamente a esta alteración patológica, preferiremos más bien el hacer su descripción. Ha recibido el cáncer diversas denominaciones según los autores que se han ocupado de él; así es que se les ha llamado Escirro, Carcinoma, Cirro, Cancro, Carcino, Scirlos, Scirtoma. Tiene dos formas elementales, el Scirro y la materia encefaloideas, pudiendo referirse a estas las diversas variedades relativas al aspecto y, textura del tejido mórbido presa de la enfermedad que nos ocupa.

### **Anatomía patológica**

Los caracteres anatómicos del Escirro, o sea la sustancia scirro-cancerosa de Lobstein, se reducen a presentarse bajo la forma de masas más o menos voluminosas, redondeadas, circunscritas y móviles al principio, a su coloración blanquecina a la variabilidad de su consistencia entre el tocino y el cartílago, y a la propiedad de resistir al filo del bisturí produciendo sino está reblandecido un ruido particular.

Examinado en el agua se notan dos sustancias diferentes. La una organizada de aspecto fibro-celuloso que forma el esqueleto de las masas escirrosas, y afectando diferentes formas, ora se asemeja a los alveolos de un panal de miel, ora partiendo del centro a la circunferencia en radios divergentes, le dan cierta similitud con el tejido del Navo y constituye lo que se ha llamado Escirro Napiforme.

La otra sustancia se la considera como una linfa organizable, materia homogénea, gris de consistencia cornea y depositada en las mallas del tejido precedente. Según Scarpa y Broucet, el escirro carece de vasos propios. Pasa por los estados de crudeza y de reblandecimiento, cuyos periodos le imprimen diverso grado de consistencia, refiriéndose por ultimo a esta especie de tejido lo que a, Abernethy, llamó Sarcoma Carcinomatoso, las ulceras primitivas cancerosas, y todas las que siendo simples en su origen adquieren la maduración escirrosas de sus bordes y fondo.

La segunda forma elemental del Cáncer es el tejido cerebriforme o encefaloide, así llamado por la analogía que tiene con la pulpa cerebral de un niño. También se le conoce en patología quirúrgica con los nombres de Jongus medular, inflamación fungoide, cáncer blando, etc, se le asignan como al anterior dos periodos, de crudeza el uno, de reblandecimiento el otro. Una disección atenta da a conocer en el Cáncer cerebriforme tres distintos elementos, 1º Un tejido fibro-celuloso que forma las mallas donde se deposita. 2º Una materia más o menos densa opaca y homogénea. 3º Un sistema vascular muy perceptible. El tejido encefaloide en su primer estado se halla constituido por una sustancia más o menos trasparente y, semejante al tocino gordo, dividido en lóbulos separados por un tejido celular blanco, blando y algunas veces muy apretado. Cortado el tumor y, raspada su superficie con el escarpelo, se derrama un líquido blanquecino como lechoso, a lo cual han llamado algunos jugo canceroso. En el 2º periodo o de reblandecimiento, se

encuentran los mismos elementos que en el estado de crudeza, es decir la trama celular, la sustancia blanquecina y vasos sanguíneos; pero estos son más numerosos y, la materia contenida en las mallas del tejido encefaloide más blanda y hasta diferente en un periodo avanzado. Cortado un tumor canceroso cuando ha llegado a esta época, se presenta bajo la forma de una pulpa casi homogénea de un blanco lechoso con puntos más reblandecidos y más vasculares que otros, y adquiere el tumor en estos puntos un tinte rosado Si así mismo se comprime con cierta fuerza el tumor reblandecido, se consigue exprimir del todo la sustancia contenida en las mallas, no quedando entonces, más que la trama celularosa.

La materia cerebriforme puede estar 1º enquistada, 2º no enquistada y 3º infiltrada en los órganos. Las masas no enquistadas suelen presentarse con una frecuencia que las demás, se distinguen en la falta de la membrana que las envuelve y, en que las cisuras que dividen los lóbulos son más profundas. El encefaloide infiltrado aparece bajo la forma de masas no circunscritas y que se manifiestan tanto más cercanas al estado de crudeza, cuanto más lejos del centro se las examina.

### Síntomas

En medio de la dificultad de bosquejar de una manera exacta la historia de los síntomas, habremos de empezar su exposición de la misma manera y por el mismo orden con que se desarrollan a los ojos de los observadores. El Cáncer empieza por un tumor duro, circunscrito, igual, movable y sin cambio de color en la piel: indolente o poco doloroso en los principios puede permanecer estacionario durante muchos años (escirro) o por el contrario se va endureciendo cada día, se hace nudoso, se abolla su superficie, crece, se perciben las venas subcutáneas, y acaba por adherirse a la piel y a los tejidos que lo rodean. Si el tumor progresa, dismi-

nuye su consistencia y se va percibiendo cierta blandura que pudiera confundirse con la fluctuación. Los dolores se hacen agudos, instantáneos y ya lancinantes osteverbrantes no son continuos; pero los provoca la presión, la humedad, la sequedad, la electricidad del aire atmosférico y la obscuridad. La generalidad del enfermo empieza a revestirse, así es que su rostro se empañea, se demacra, los ganglios vecinos se infestan, los dolores se extienden a mayor distancia, y según sea el órgano afecto suelen presentarse hidropesías, si bien es cierto que generalmente esto sucede en un periodo más avanzado de la enfermedad. A esta época suele haber calentura héctica y a medida que la supuración se fragua se deteriora el enfermo. El tinte amarillo de paja se torna en sucio terroso, los dolores son intolerables y si ha llegado a ulcerarse el tumor, marca de su abierta superficie un líquido fétido de causticas propiedades. Todas las funciones de la economía continúan resintiéndose, la piel ya sucia y terrosa se cubre de sudor frío y pegajoso, las carnes están flácidas, blandas infiltradas de serosidad, los músculos poco marcados, la cara abotargada, los ojos tiernos y lagrimosos, dilatada la pupila, e hinchadas las carunculas lagrimales. Hay mal estar general, tristeza, abatimiento, insomnio, se alteran las digestiones, hay sed, lengua blanquecina, aliento fétido, vómitos y diarrea. La fiebre es errática o continua pero con accesos vespertinos, acompañándola dolores vagos violentos. Tal es la sintomatología del Cáncer cuando los individuos abrazan al estado caquético; pero aún hay más. A media que ocurren tales desordenes en la generalidad, el tumor hace de día en día funestos progresos. Una vez ulcerado va ganado terreno la enfermedad. Al aspecto feo y repugnante de la llaga que todo lo destruye, le acompaña la salida de un líquido pútrido negruzco sanguinolento que a veces se torna en hemorragias formales, comprometiendo la vida de estos desgraciados, como si no fuese bastante a destruirla el conjunto de los fenómenos que llevamos indicados. La muerte es



por punto general la terminación del Cáncer cuando llega a constituir en este periodo. A pesar de lo expuesto, la ciencia tiene gran número de observaciones en prueba de la curación temporal de dicha enfermedad y algunas de ellas hasta de la curación radical verificada por delitescencia, supuración, gangrena y cicatrización.

### **Pronóstico**

Si como acabamos de ver, la marcha de la enfermedad es por punto general ascendente, si de entre todas las afecciones que nos pueden afligir, como dice Moneret, el cáncer es la que va rodeada de los mayores trastornos y peligros y la que sacrifica casi demás muerte cierta a los sujetos, que de ella se venacometidos, ya podremos formarnos una idea del pronóstico de la afección, no obstante de que, como acontece en casi todas las enfermedades, puedan existir circunstancias atenuantes o favorables emanadas del sujeto de sus antecedentes del sitio y forma de la enfermedad, etc.

### **Causas**

Entre las causas del Cáncer colocamos nosotros en 1ª línea la Diátesis, en un orden secundario la herencia, como causas locales la acción traumática de los cuerpos, como predisponentes las afecciones tristes concentradas: siendo también causas generales del Cáncer la supresión de evacuaciones naturales o accidentales y por último otra porción de circunstancias que favorecen su desarrollo, tales como el temperamento bilioso, los climas calientes, ciertas profesiones, la edad, el sexo, etc.

### **Contagio**

Acerca de la propiedad contagiosa del Cáncer, se han emitido diversas opiniones y citado hechos prácticos para comprobar su naturaleza transmisible. Tácito, Lusitano, Pe-

villve, Hulpio y otros varios, refieren hechos en corroboración de esta opinión afortunadamente desmentida por las observaciones y experimentos de Dupuytren y de Aliber.

### **Teorías de la enfermedad**

Ya hemos visto lo que es el Cáncer anatómicamente: en algunas ocasiones también apreciamos sus causas; hemos seguido sus síntomas paso a paso y en último resultado nos preguntamos ¿y que es el Cáncer?

Si apelamos a los médicos de la antigüedad, lejos de hallar resolución satisfactoria a esta difícil pregunta, tan solo veremos encontradas opiniones que participando más o menos de la influencia filosófica de sus respectivos tiempos o dejan la cuestión involucrada en las jerigonzas del humorismo, o solidista teorías se oponen abiertamente a aquellas, sí que podamos hallar la convicción ni en las unas ni en las otras. Veamos sino cual es el valor de la creencia de Hipócrates que sostenía que el cáncer estaba formado por un humor atrabiliario unido con un principio que le hacía fermentar y multiplicarse, o hasta donde puede sostenerse la opinión de Licutaud que hacia depender el cáncer de un humor negro melancólico, o bien en fin defender con Ambrosio Pareo que dicha enfermedad resuelta de una causa antecedente que vuelve la sangre espesa, melancólica y linosa, y de una cauda adjunta que es el humor melancólico detenido después de su ebullición. A esta serie de inadmisibles teorías sucede el descubrimiento de los vasos linfáticos cuyo adelanto anatómico indujo a los cirujanos la Peroyuse J. L. Petit Ledrán Pelletran y Vigarous a considerar el Cáncer como dependiente de la alteración de la linfa, cuyo humor se presentaba inspirado y convertido en una sanies corrosiva. Partidarios de esta misma opinión Chopart y Dessault añadían que la linfa se estancaba en sus vasos ya por eretismo, ya por atonía de los tejidos. Pevillve, haciendo más extensiva la causa, pretende que es una putrefacción de los hu-

mores. Grawfort, una combinación de gas hidrógeno sulfurado y amoníaco desarrollada en nuestros órganos, Adams, no ve otra cosa en el Cáncer que embozoario y Heischmam y Manoir el desarrollo accidental de cierta cantidad de pulpa nerviosa.

Yo creo señores, que pueda variarse más la teoría de una enfermedad, sin que en la multitud de tan encontrados pareceres exista ni una idea aceptable ni un pensamiento sostenible. En una época más moderna y en la que seguramente las teorías del Cáncer se han desenvuelto con un carácter más científico, aparece la escuela fisiológica y al frente de ella Brouseais, sosteniendo que el Cáncer procede de la irritación latente de los tejidos y se desarrolla bajo la influencia de la inflamación.

Grande fue la aceptación que tuvo esta teoría, como grandioso el genio que la desenvolviera en su doctrina; pero el tiempo que mitiga los entusiasmos, que engendra la novedad haciendo justicia a las opiniones, ha reducido ya a bien escaso número a los sustentantes que profesaban las ideas de aquel médico insigne. Nosotros no podemos admitir tampoco esta teoría del Cáncer por que lejos de haberla encontrado confirmada en nuestra práctica, solo hemos tenido ocasión de oponerle dificultades emanadas de aquea. Y es bien seguro, señores, que a ser cierta la teoría de Brouseais, sería un fenómeno chocante el que aquellos tejidos, que más comúnmente ataca la inflamación, fuesen precisamente los que con menos frecuencia elige el Carnero, y como complemento del contrario, que los poco dispuestos a flecmarias como acontece a la dura madre los invadiese preferentemente aquella enfermedad. Es de notar igualmente, para manifestar lo insostenible de dicha doctrina que el Cáncer se ve muy a menudo desarrollarse en órganos enteramente sanos y que no han estado expuestos a la acción de ninguna causa irritante; y de paso sea dicho, se ha confundido a nuestro entender la causa primordial de la mencionada enfermedad, con un fenómeno

patológico que suele complicarla cuando no sea una consecuencia de su primer periodo. En muchas ocasiones vemos pulular el cáncer simultáneamente en distintas regiones del cuerpo sin que el observador apr4ecie el menor síntoma de irritación. Actualmente visitamos una señora, que a la vez y sin causa ostensible padece tres tumores de carácter escirroso, situados en la región poplíteica derecha en la parte posterior y superior del muslo correspondiente, y en la parte externa y media del muslo izquierdo; ¿Y será posible que simultáneamente exista en todas estas regiones un estado irritativo o flemático sin darse a conocer, sin que hayamos observado ni remotamente los caracteres anejos a dichos estados siquiera fuese en diminuta escala?

Además, esta teoría conduce a considerar el reblandecimiento de los tejidos cancerosos como la terminación de un infarto que tiene a todos los casos caracteres idénticos y a la verdad que esto no es admisible. Por otra parte, los defensores de esta teoría confunden irremediamente las induraciones y callosidades que complican las fistulas, (efecto de lentas y renovadas irritaciones) con el infarto canceroso, enfermedad esencialmente distinta de aquella. Además, si es cierto que la inflamación es la causa inmediata del cáncer y a nuestro arbitrio podemos producirla como igualmente la supuración y la gangrena? Porque elude esta ley la afección cancerosa? ¿Por qué en una señora que suele consultarnos y que hemos visto en algunas ocasiones, por padecer hace 30 años un descenso de la matriz, cuyo órgano expuesto como es consiguiente en su abandono a la acción casi constante de causas irritantes, hasta el punto de ocasionar en su parénquima soluciones de continuidad, porque repetimos no se ha desarrollado el cáncer? ¿Por qué un pesario que irrita, confunde y hasta desorganiza el cuello de la matriz, no había de producir siquiera vestigios de tejido canceroso? Consignemos, no obstante, que lejos del exclusivismo médico imagino tratándose de una materia donde nos ha sido posible consultar a la naturaleza, vemos si efectiva-

mente en la sintomatología del cáncer a la inflamación; pero no como un hecho primordial, antes por el contrario la consideramos como de un orden secundario, como una frecuente complicación, como un fenómeno necesario si se quiere, pero no desempeñando otro papel que el que representa en la tesis pulmonar cuando es provocada de una manera mecánica por la presencia de tubérculos.

### Diátesis

Ahora bien, el cáncer no depende de la irritación, si la flogosis no pasa de ser un fenómeno accidental aunque frecuente ¿en dónde buscaremos la causa próxima del cáncer? ¿Dependerá de esa disposición particular del organismo que aunque desconocida en su esencia engendra el padecimiento obligándolo después a seguir su curso conocido? Esa disposición constitucional sui generis llamada Diátesis, ¿será la que determine el cáncer? He aquí, señores, una de las cuestiones más debatidas entre los Médicos y Cirujanos; cuestión altamente importante por sus aplicaciones prácticas y en la que ilustres varones han agotado los recursos de su florido ingenio, ya en pro de la condición diatéctica del cáncer, ya en contra de la referida disposición orgánica. No cumple a nosotros seguramente decidir de una manera indeclinable tan importante cuestión: nuestros recursos son débiles, aquella tiene grandes proporciones y he aquí la razón por que se hace digna de más diestros pinceles; trazamos sin embargo su boceto, la examinaremos en el estrecho recinto de nuestros conocimientos, y al menos séanos permitido emitir nuestra opinión. Para proceder con algún método en el referido examen, basaremos la cuestión en el terreno de la autoridad, en el de analogía y por último en el de la observación y la experiencia. Colocado sin prevenciones bajo la balanza imparcial de la razón, donde aquella se incline allí acudirá también nuestra opinión: nos place el eclecticismo y tenemos la pretensión de profesarle.

Ahora bien, recordando cuanto hemos expuesto en las teorías de la enfermedad, habremos echado de ver la diversidad de pareceres en que se fracciona la autoridad medica: condición que dificulta al parecer la deducción de un argumento inconexo en pro o en contra de la Diátesis cancerosa: no obstante, si prescindimos de las diversas épocas sobre las que, a manera de escala, se ha encumbrado la ciencia hasta la altura en que la encontramos, si a la vez prescindimos del gusto de la filosofía de cada uno de estos tiempos, es innegable que cuantas teorías se han inventado al objeto, todas convienen en una idea madre, en un pensamiento común por mas diferentes que sean las palabras, por más distintas que hayan sido las creaciones ontológicas. Si esto no es así, que se nos diga que es la causa antecedente de A. Pareo, la causa adjunta de mismo, que el humor negro de Licutaud, que, en fin, el principio que hace multiplicarse el cáncer de Hipócrates. En nuestro juicio son palabras que simbolizan la Diátesis cancerosa, porque tanto más como otra solo emiten la idea de una causa preexistente en el organismo que impulsa el desarrollo de la enfermedad.

Viene después la doctrina de Brousseais, y sin que podamos negar las grandes autoridades que han defendido la localización del cáncer, vemos también a la vez decrecer el número de sus partidarios a la vez que se aumenta la falange de los Médicos Diatécticos, en cuyo número figura la generalidad de los patólogos modernos.

Declinada pues la autoridad médica en pro de la Diátesis cancerosa y sin necesidad de valernos de cifras para corroborar esta opinión, pasaremos a ventilarla en el terreno de la analogía.

Entre los diversos autores que niegan la Diátesis mencionada aparece Bovilland resistiéndose a admitirla, por cuanto dicha disposición orgánica no se manifiesta por signo alguno exterior y por cuanto es desconocida en su esencia. Vosotros que acatando siempre las opiniones, respetamos con doble motivo

las del Ilustre Catedrático, creemos sin embargo que la predisposición a padecer la enfermedad que por otra parte admite el mismo Bovilland, lejos de ser conocida en su esencia mucho menos se revele por signo alguno exterior, resultando de aquí necesariamente que reducida en el fondo a ser una cuestión de palabras, es verdaderamente chocante, que se admita una y se rechace otra. Por otra parte, si la circunstancia de no ser conocida en su esencia la Diátesis cancerosa induce a Bovilland a no admitirla, de una manera forzosa se desprende que siendo en su esencia tan desconocida la Diátesis escrofulosa, herpética, purulenta, reumática, etc. debe negarse su existencia también. Aduce el Catedrático de Paris en contra de la referida Diátesis, que no se manifiesta por signo alguno exterior y a la verdad que los tales caracteres todavía no los hemos visto consignados en ninguna otra patología; pero además de que los signos que revelan las Diátesis admitidas hasta ahora están lejos de ser fenómenos sino causas, por cuya circunstancia les vemos faltar en muchas ocasiones, quizá la Diátesis cancerosa tenga también sus caracteres propios y no desmerezcan mucho de los que asignan a las demás. La sintomatología del cáncer deja todavía mucho que desear; cuando se haga una disección atenta de su estudio, cuando este llegue a su último grado de perfección, entonces probablemente se verán fenómenos que como otros muchos, han pasado con sobrada frecuencia desapercibidos.

Por de pronto nosotros deseáramos que tanto Bovilland como los que impugnan la expuesta Diátesis fijasen un momento la atención en esa mujer adulta, de pálido color, cara pecosa, labios delgados, de rubios cabellos, estéril y propensa a las metrorragias y, se nos dijese después si tales caracteres coinciden o no con las afecciones cancerosas. Consignados los referidos caracteres por nuestro apreciable maestro D. Tomás Corral después de una práctica consumada de este género de afecciones y después de haber pasado al través de esa profunda y penetrante

meditación que le distingue no solo lo hemos conservado en la memoria por hallarlos corroborados en su clínica, sino que en nuestra escasa práctica los hemos visto confinados en más de una ocasión; siendo esta la causa por la que conservamos todavía este ligero fragmento de una de sus lecciones. Prevengamos a Monsieur Bovilland como la Diátesis cancerosa suele también revelarse por ciertos signos exteriores y, de paso sea dicho, como, si los patólogos insisten en este estudio de observación, logre quizá la ciencia perfeccionar y, sancionar este punto importante de la historia sintomática de tal padecimiento. Pero aun a hay más: en la gratuita suposición de que tales caracteres no existiesen como una de tantas irrecusables pruebas de la existencia de la Diátesis cancerosa, debiera admitirla Bovilland por analogía, supuesto que existen estados especiales de la economía que aunque desemejantes en la forma no dejan por eso de ser análogos en el fondo. De no hacerlo así, debe negar que en la infancia exista esa modificación desconocida quizá congénita que hace que el sarampión sea más propio de este periodo de la vida. Debiera a la vez renunciar a la vacunación como medio profiláctico de las viruelas; porque siendo desconocida en su esencia y por nada revelada al exterior la modificación orgánica que predispone a la enfermedad, no debiera proponerse remedio alguno para desvanecer una quimera. De no aceptar estos razonamientos, es forzoso precisar los signos exteriores que revelan esa disposición particular variolosa, sarampionosa, etc., consignando por otro lado los caracteres constitucionales que diferencian a un niño que no ha padecido la Rubeola ni las viruelas, de otro niño que habiéndolas experimentado, con muchas probabilidades se halla exento de volverlas a padecer. Y a la verdad que siendo esta proposición imposible de resolver ni el estado actual de la ciencia no por eso dejará Bovilland de convenir en que en el organismo de ese niño que todavía no ha padecido las fiebres eruptivas, existe una modificación especial

desconocida en su esencia y, no revelada por signo alguno exterior que de hecho le coloca en condiciones distintas, del niño que ya experimentó los referidos padecimientos.

Sin que abusásemos de la analogía podríamos hacer extensivas estas consideraciones a otros estados análogos de la economía; pero bastan las que ligeramente dejamos expuestas, para indicar al menos que existiendo en el organismo estados especiales desconocidos en su esencia y, por nada revelados al exterior, no debe haber dificultad alguna en admitir la Diátesis cancerosa.

Si interrogamos ahora a la observación y a la experiencia cotidiana, bien podrán acudir los hechos en tropel a corroborar de una manera inexcusable la existencia de la Diátesis cancerosa. Que, ¿nada nos dice ese individuo que impunemente expone los órganos que de preferencia elige el cáncer a la acción constante de las causas físicas, al paso que otro individuo no puede soportar en el mismo órgano la violencia mas tolerable, sin que aparezca esa terrible enfermedad quizá con el funesto privilegio de no retroceder jamás? ¿Esa doncella núbil, marchita por los disgustos de un amor contrariado que gime agobiada bajo el peso de la pasión deprimente que la consume, nada dice su inmunidad a experimentar el cáncer, cuando fa la vez en otra la menor impresión moral lo desarrolla? ¿Qué son por otra parte los cánceres espontáneos? ¿Será posible que la naturaleza se desmienta y derogue su ley, eterna de que no hay efectos sin causas? ¿Y en donde buscar el agente oculto que empieza casi petrificando los tejidos para observarlo después y constituir en seguida al pobre paciente en un ser desgraciado y repugnante? ¿Por qué burla el cáncer los esfuerzos del más hábil anatómico, del más diestro operador? Porque la enfermedad aparece bajo una misma forma de lesión material? ¿Por qué aparece en sitios distantes de donde se opera? ¿Por qué pulula en fin simultáneamente en distintas regiones del organismo antes de constituirse el individuo en un estado caquético? Bastan las

razones aducidas para concluir diciendo que la Diátesis cancerosa existe, que corroborada dicha aserción por la autoridad, por la analogía y por la observación y la experiencia, no es posible dudar de ella a no dudar también de la enfermedad que engendra, a no pretender materializarla.

El Cáncer y la tisis pulmonar, son a nuestro modo de ver dos enfermedades especiales distintas si, pero inseparables cada una de ellas de su estado diatésico correspondiente. Bajo el influjo destructor de uno de estos estados nace, crece y, se desarrolla el tubérculo para desorganizar después una de las entrañas más nobles de la organización: bajo el funesto influjo del otro, se vivifican las evoluciones patogenésica que engendran el cáncer, le desarrolla, preside a las transformaciones orgánicas a la destrucción de los tejidos, y frustrando en ocasiones la poderosa acción del hierro y el fuego, si llega hasta su tercer periodo, entonces nada puede contener el triste desenlace de la muerte.

La verdad práctica que dejamos consignada, es ciertamente terrible; pero si la ciencia retrocede un momento ante un cumulo de elementos patológicos que inútilmente ha pretendido destruir hasta ahora, el hombre y sobre todo el Médico que consagra sus días al alivio de la humanidad afligida, no debe quedar su inacción ante el cuadro desgarrador que acompaña a las enfermedades cancerosas.

Antes por el contrario inquiriendo, averiguando y ensayando cuantos medios le sugiera su precedente razonamiento, debe procurarse la gloria de conquistar un remedio capaz de oponerse a los estragos de un enemigo tan poderoso. A no haber seguido esta loable conducta los medios de todos tiempos, no curaríamos la fiebre intermitente y la sífilis, no preservaríamos de la viruela ni acallaríamos con el cloroformo los agudos dolores que en pos de si llevan as operaciones cruentas, ni hoy, vendríamos a este lugar a consignar el resultado práctico del uso de la pasta sulfo-azafanada en el tratamiento de la enfermedad que nos ocupa.

## Tratamiento

Dividido el tratamiento de esta enfermedad en curativo y paliativo, solo anotaremos algunas de las sustancias tanto de las que se administran como de las que se aplican para ocuparnos después de la pasta sulfo-azafranada. Al grupo de los medios generales corresponde la cicuta, el acónito, la belladona, la dulcamara, el arsénico, el hierro, el cobre y el yodo. A la medicación local corresponde la comprensión, la medicina operatoria y los cáusticos, siendo de entre estos los más notables, el de Rousselot, el de Fray Cosme, el polvo de Aliot, el de Recamier, el caustico de Viena, el de Cankoin.

## La pasta sulfo-azafranada

Como ya se desprende de la etimología sulfo-azafranada no es pues otra cosa este remedio que una mezcla de consistencia blanda del ácido sulfúrico acuoso y el polvo del azafrán. Tiene la mencionada mezcla un color negruzco que tira a amarillento rojizo y aplicada sobre una solución de continuidad, manifiesta su acción por el escozor quemante efecto fisiológico propio de los medicamentos de su clase.

Aplicada por Velpeau con felices resultados en varias úlceras cancerosas de la cara, secundada su aplicación por Cazenave, Vignolo, Petrequin y otros, anhelábamos una ocasión oportuna para corroborar las aserciones de los citados Profesores, y felizmente se nos ha presentado en el Hospital que tenemos la honra de dirigir. Ya consignaremos en otro lugar algunas de las observaciones que tenemos recogidas, en el ínterin manifestaremos que aplicada la pasta sulfo-azafranada en las úlceras de que hemos hablado, no solo deja de inflamarse sino que las modifica de una manera tan ventajosa que en más de una ocasión nos hemos felicitado por esta sola circunstancia, pues que a la 2ª aplicación, casi siempre hemos visto las úlceras de hermoso color rosa y, con tendencia marcada a la cicatrización. Reducida su aplicación a tomar

con la punta de una espátula una porción del medicamento y a depositarla en la úlcera extendiéndola a manera de una capa de espesor uniforme o desiguales según indiquen la elevación y aspecto de los tejidos morbosos, debe quedar expuesta por algunos momentos a la acción del aire para cubrirla después con un trozo de esparadrapo de diaquilón o de algodón en rama. Se espera entonces la caída de una costra negra que forma el caustico por sus intrínsecas virtudes y vuelve a repetirse igual operación el prudente número de veces que estime conveniente el cirujano.

La pasta sulfo-azafranada, es un remedio superior a los otros cáusticos propuestos para llevar igual indicación, porque aplicada cuando aquellos no habían podido destruir el mal, no ha dejado por eso de producir sus excelentes resultados. Su aplicación no es tan dolorosa como las de las diversas pastas con las que pudiera sustituirse. El cirujano limita su acción caustica a su albedrio, pues por punto general no pasa más a la de la línea que la circunscribe. Sin tener el gravísimo inconveniente de poder ocasionar una intoxicación, lo mismo se aplica a una úlcera grande que pequeña y es preciso no desatender esta circunstancia porque entre un remedio capaz de envenenar y un remedio inocente, no debe ser dudosa la elección. Todavía no hemos podido olvidar la lectura de los desgraciados acontecimientos ocurridos a Cross y a Cooper en el tratamiento de las úlceras cancerosas por la pasta arsenical. Al día siguiente de la aplicación de la pasta arsenical, dice Rous, la enferma se quejó de dolores de tripas y tuvo violentos vómitos: dos días después pereció en medio de convulsiones y de las más vivas angustias. La autopsia demostró las lesiones propias de la intoxicación por el arsénico. No ignoramos los medios que tiene el arte para oponerse a estas escenas afortunadamente raras; empero las circunstancias de haber ocurrido una sola vez, debe inspirarnos natural temor, máxime si tenemos presente que dotado cada individuo de una fuerza absorbente relativa a su



modo de ser, no es hasta cierto punto posible calcular a priori esta circunstancia para poderla evitar con toda seguridad. Por último tiene la pasta sulfo-azafranada en nuestro juicio una cualidad específica en virtud de la que no tan solo parece que respeta los tejidos sanos, sino que exclusivamente dirige su acción a los patológicos, destruyendo esa dureza característica de la enfermedad cancerosa, y modificando ventajosamente los que han de subvenir después a la reparación de la pérdida de sustancia.

En corroboración de estos ligeros apuntes relativos al medicamento que nos ocupa, vamos a citar algunos hechos prácticos, ya ajenos, ya de los que hemos tenido ocasión de recoger en nuestra clínica quirúrgica.

Mr. Cazenave, dirigió a L'union medicale dos sucintas observaciones relativas a la curación de botones cancerosos ulcerados de la cara. En el primer caso existía una ulceración cancerosa en el ala derecha de la nariz, que se había ido desarrollando sin causa apreciable y, se resistió a tratamientos diversos, ente otros los cáusticos. Aplicada la pasta sobre la superficie ulcerada, se hizo desde luego sentir su acción caustica; se desecó a los tres días y se desprendió en forma de costras negras que arrastraron la escara. Se hicieron cinco aplicaciones sucesivamente de este caustico; la ulcera se detegó, tomó un color rosado y los tejidos empezaron a repararse; algunas lesiones alcalinas aumentaron la impulsión medicatriz producida por el caustico. Los segmentos se reconstituyeron; ha pasado un año desde la desaparición del tumor canceroso y el tiempo no ha desmentido la curación. La enferma objeto de la 2<sup>a</sup> observación tenía la ulceración cancerosa en la mejilla derecha y se recurrió a la aplicación del cáustico como en el caso precedente: la ulcera se modificó del mismo modo bajo la influencia de cuatro aplicaciones sucesivas: los tejidos subyacentes libres del tumor presentaron una superficie rosada y la cicatrización se efectuó. Dos años han trascurrido y el tumor no ha reaparecido.

Mr. Vignolo publicó en la Reune Medicale '*La historia de un cáncer cefalodeo voluminoso, situado en la parte anterior del cuello*'.

La enferma, objeto de esta observación, era una mujer de 60 años de edad, que hacia 15 tenía en la parte anterior y media del cuello un tumor del tamaño de un puño, circunscrito, duro y abollado, que presentaba en su centro una pequeña ulceración de la que salía un humor sero-sanguinolento muy fétido: la enferma estaba estomada por el insomnio y los dolores lancinantes

Después de haber aplicado Mr. Pretequin sobre la superficie del tumor una capa de tres o cuatro milímetros de espesor del caustico sulfo-azafranado, la dejó expuesta al aire hasta que se secó, cubriendo después la costra con un poco de algodón en rama. Los dolores fueron en esta ocasión bastante vivos, pero se calmaron a los pocos momentos. A los ocho días se desprendió la escara, dejando al descubierto una ulcera fungosa sanguinolenta. Otras dos cauterizaciones sucesivas destruyeron todo el tumor a excepción de un pedículo implantado en el centro de la ulcera, sin embargo de que esta presentaba buen carácter y la cicatrización se efectuaba con rapidez. Mr. Pretequin creyó conveniente aplicar una capa del caustico en su centro, para obtener la destrucción completa del tumor. El mal fue enteramente extirpado, y la enferma salió del Hospital sin resto alguno de la afección que había motivado su entrada.

El enfermo, objeto de nuestra primera observación, es un sujeto de 45 años de edad, constitución fuerte, temperamento sanguíneo y dedicado al oficio de arriero. Sin causa extensible le apareció a primeros del año 1853 un tumorcito del tamaño de una lenteja, situado en la parte media del labio inferior y punto donde se confrontan la membrana mucosa y la piel del órgano. En los cinco primeros meses, apenas le ocasionó otras incomodidades que ligera dificultad en los movimientos libres de la parte, y ligeras sensaciones como de quemadura que se irradiaban hacia los ángulos de la mandíbula. Des-



de esta época hasta su entrada en el hospital, que la verificó a primeros del 54, el tumor fue creciendo insensiblemente y, haciéndose más vivas y frecuentes las sensaciones de que hemos hecho referencia. Cerrado por fin en su punto más saliente y habiendo dado salida a un líquido sero-sanguinolento de irritantes propiedades, el tumor, que habíase hecho del tamaño de una avellana pequeña, se fue aplanando a medida que la ulcera se extendía, sin poder contener el curso ascendente de la enfermedad, la acción de los diferentes ungüentos y pomadas que aconsejaron al paciente. La agudeza y frecuencia con que sentía los dolores lancinantes, le puso en el caso de venirreclamar nuestros auxilios, pidiendo con exigencia una operación que le libertase de tan intenso padecer. La ulcera estaba casi seca, tenía una forma irregular y las dimensiones de una peseta, los bordes desigualmente echados hacia fuera, el fondo grisáceo y mamelonado, cuyas excrescencias escirrosas se hallaban tan duras como los bordes, y circunferencia de la ulcera. El labio había perdido sus movimientos, los dolores eran lancinantes, vivísimos y frecuentes; el enfermo estaba insomne, su generalidad principiaba a resentirse. Habiendo empezado por tranquilizarle con las esperanzas que concebíamos de curación a beneficio de un remedio nuevo y sin necesidad quizá de apelar a los instrumentos, desistió de su empeño y sometiese a nuestras prescripciones. Aplicada al día siguiente la pasta sulfo-azafranada dejó sentir su acción, pero de una manera tolerable y transitoria. Tres días se hizo esperar la caída de una costra negra, a cuya época, no solo habían desaparecido los dolores sino que el aspecto de los tejidos enfermos se hallaba notablemente mejorado. Aplicado en tres sesiones sucesivas el caustico azafranado, a media que se destruía la dureza de la ulcera, recobraba el labio su flexibilidad perdida, y regenerándose las carnes con admirable rapidez, cicatrizó la ulcera, saliendo el enfermo por ultimo de alta ¿Será posible que vuelva a reproducirse la enfermedad?

La 2ª observación recae en un individuo sexagenario, de temperamento nervioso, poco desarrollo físico y de oficio labrador. Ignorando como en el caso precedente la causa de su enfermedad once meses hacia que se había notado una ligera escoriación en el borde libre del labio inferior, la que acompañada de prurito ligero en los principios se hizo después intolerable. Convertida la escoriación posteriormente en una ulcera que radicaba sobre tejidos que iban adquiriendo una dureza extraordinaria, obligaron al enfermo a hacer algunos remedios; pero sin que consiguiese alivio. La ulcera se fue extendiendo, el prurito fue sustituido por los dolores lancinantes, y el paciente se vio obligado a entrar en el establecimiento. Situada dicha ulceración en la parte media derecha del labio inferior, afectaba una forma triangular cuya base en relación con el borde libre del órgano, lo comprendía casi en su tercera parte, correspondiendo el vértice o ángulo inferior por debajo del borde adherente del mismo labio. Seca y blanquecina su superficie convexa se asemejaba a una excrescencia o botón implantado en el órgano, cuyo tejido sumamente duro, era el asiento de los dolores lancinantes. Animados por la observación anterior a tratar este botón canceroso con la pasta sulfo-azafranada, hicimos su aplicación, la cual dejó sentir su acción más intensamente que en el caso precedente, aunque en rigor fue esta incomodidad de efímera duración. Cuatro días tardó en desprenderse la costra producida por el caustico, los dolores habían desaparecido, la coloración de la ulcera mejorado; pero la dureza de los tejidos reclamó tres aplicaciones sucesivas del citado remedio, a beneficio de las que fue desapareciendo aquella, y la ulcera cicatrizante de una manera visible. El enfermo salió curado del establecimiento sin que podamos asegurar que no vuelva a recrudecer el padecimiento.

La enferma, objeto de la 3ª observación, era una mujer robusta; de 32 años de edad, temperamento sanguíneo y de oficio alpargatera. Sin causa apreciable le aparición de un

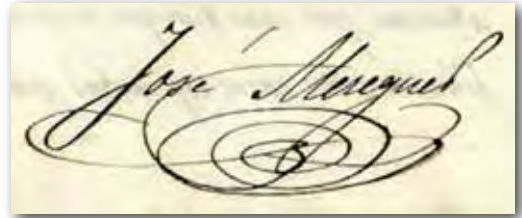
granito en el borde libre del labio inferior, el cual superó convirtiéndose después en una ulcera que indujo a la paciente a entrar en el hospital: reconocida se vio una ulcera situada en la parte lateral derecha del borde libre del labio inferior; era de dimensiones iguales a una media peseta, pero irregular su figura y de bordes duros y, echados hacia fuera, como duro igualmente el fondo, siendo de un encarnado sucio la coloración, y fétida, y escasa la supuración. Habíase aplicado algunos remedios, entre otros la mantequilla de papel y la piedra infernal, sin que hubiese conseguido alivio, antes por el contrario, los dolores lancinantes vehementes que sentía se hicieron intolerables, tanto que hubo necesidad de administrarle el opio a su llegada al Establecimiento. La aplicación de la pasta sulfo-azafranada en número de cinco veces bastó para hacer desaparecer los dolores, destruir la dureza de los bordes y fondo de la ulcera y disponer favorablemente los tejidos enfermos a una cicatrización que se efectuó aunque con lentitud, saliendo completamente curada del Hospital.

Aun pudiéramos, señores, citar algunos hechos en corroboración de la bondad de la pasta sulfo-azafranada en el tratamiento de las úlceras cancerosas; pero a la vez que tememos molestar vuestra atención por más tiempo, consideramos que son suficientes los casos expuestos para que personas más autorizadas que nosotros ensayen el citado remedio y publicando después sus observaciones, completen estos mal coordinados apuntes, haciendo simultáneamente un beneficio a la humanidad.

Hemos terminado, señores, nuestra enojosa tarea; bien quisiéramos haber llamado vuestra atención con un asunto mejor tratado y cual se merece tan respetable academia; hartos lo sentimos pero la escasez de nuestros conocimientos y el corto tiempo en que hemos formado la presente memoria no podía por menor de dar este resultado. Vosotros estimareis el valor de estas razones y bien sea por las, bien por el natural afecto de vuestra

delicada consideración disimulad los muchos defectos que en aquella habréis notado; y tanto por vuestra indulgencia como por la amabilidad con que nos habéis escuchado, recibid el más sincero testimonio de nuestra eterna gratitud.

Murcia, 13 Junio de 1856.

A handwritten signature in dark ink on aged, yellowish paper. The signature is written in a highly decorative, cursive script. The first name 'José' is written in a large, sweeping arch, followed by 'María' in a similar but slightly smaller style. The signature ends with a large, ornate flourish that loops back under the main text.

## Otras sesiones académicas y Cursos



**La Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia y la Universidad Internacional  
del Mar (Campus Mare Nostrum)**

*XXXV Edición de los Cursos de Verano*  
**'Hipnosis Clínica en la práctica'**

**Intervienen**

**D<sup>a</sup>. Lorena Belmonte García**

Doctora en Psicología y profesora asociada de la Facultad de Educación  
de la Universidad de Murcia. Psicoclínico de Murcia

**D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Ángeles Carrillo Córdoba**

Psiquiatra del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

**D<sup>a</sup>. María Luz Padilla del Rey**

Anestesióloga, especialista en Medicina del Dolor. FIIP, EDPM.  
Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena

**Director**

**D. Francisco Toledo Romero**

Profesor asociado de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.  
Psiquiatra titular del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

**17 y 18 de septiembre de 2018**

# Hipnosis clínica en la práctica

## 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 Psicología, Medicina, 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.

## Director

**Dr. Francisco Toledo Romero**

*Profesor asociado de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Académico. Psiquiatra titular Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

## Coordinadora

**Dra. Lorena Belmonte García**

*Doctora en Psicología y profesora asociada de la Facultad de Educación de la Universidad de Murcia. Psicoclínica de Murcia.*

## Secretarias

**Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Carrillo Córdoba**

*Psiquiatra. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.*

**Dra. María Luz Padilla del Rey**

*Anestesióloga, especialista en Medicina del Dolor, FIIP, EDPM. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.*

## Programa

### Lunes 17

**17:00h.** Conferencia inaugural:  
**Historia y orígenes de la hipnosis.**  
*Dra. Lorena Belmonte García.*

**18:00h.** Definición y características de la hipnosis.  
*Dra. Lorena Belmonte García.*

**19:00h.** Procesos básicos y correlatos neurobiológicos de la hipnosis.  
*Dra. M<sup>a</sup>. Ángeles Carrillo Córdoba*

**20:00h.** Definición y características de la hipnosis.  
*Dra. Lorena Belmonte García.*

### Martes 18

**17:00h.** Hipnosis y dolor.  
*Dra. María Luz Padilla del Rey.*

**18:00h.** Evaluación de la sugestionabilidad y técnicas hipnóticas de inducción y profundización.  
*Dra. Lorena Belmonte García.*

**19:00h.** Práctica: Ejercicios de sugestionabilidad, inducción al trance e hipnosis grupal  
*Dra. Lorena Belmonte García*

**20:00h.** Clausura y entrega de diplomas.



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DEL MAR  
Edificio Luis Vives, 3ª Planta  
30100 Campus de Espinardo, Murcia  
T. 868 88 8207 / 7262 / 3376 / 3360 / 3359  
unimar@um.es

[www.um.es/unimar](http://www.um.es/unimar)

UNIVERSIDAD DE MURCIA  
VICERRECTORADO DE EMPLEO,  
EMPREDIMIENTO Y SOCIEDAD

Patrocina



Colabora



Actividades y  
Cursos de Verano

35ª edición 2018

## HIPNOSIS CLÍNICA EN LA PRÁCTICA



Murcia  
17 y 18 de septiembre







Participantes XXXV Edición de los Cursos de Verano "Hipnosis clínica en la práctica".

### 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 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*

# Actos Solemnes



# REUNIÓN DE LAS REALES ACADEMIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA



Asistentes a la reunión de las Reales Academias de la Región de Murcia.



# NUEVA JUNTA DE GOBIERNO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE MURCIA DESDE DICIEMBRE 2018



**Manuel Segovia Hernández**  
*Vicepresidente*  
(Académico Numerario)



**María Trinidad Herrero Ezquerro**  
*Presidente*  
(Académico Numerario)



**Mª Carmen Sánchez Álvarez**  
*Secretario General*  
(Académico Numerario)



**Tomás Vicente Vera**  
*Tesorero*  
(Académico Numerario)



**Juan Enrique Pereñíguez Barranco**  
*Secretario de Actas (o Vicesecretario)*  
(Académico Numerario)



**Pedro Martínez Hernández**  
*Vocal*  
(Académico Numerario)



**Luisa Jimeno García**  
*Vocal*  
(Académico Numerario)



**Rafael Pacheco Guevara**  
*Bibliotecario*  
(Académico Numerario)

## Acto de toma de posesión nuevo Presidente



Acto de toma de posesión como nuevo Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia de D<sup>a</sup> María Trinidad Herrero Ezquerro acompañada por D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Carmen Sánchez Álvarez, Secretario General



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



# Premios Real Academia de Medicina, en su edición del año 2018

## **TEMA PRIMERO. *Salud y Sociedad en la Región de Murcia.***

**Premiado el trabajo titulado:** “*Los microARNs en el desarrollo tumoral*”.

**Autor:** Pedro P. Medino Vico

**Premio dotado:** 1.200 Euros

**Patrocinado:** Fundación Cajamurcia

**Entrega el Premio:** D. Pascual Martínez Ortiz, Director de la Fundación Cajamurcia

## **TEMA SEGUNDO. Premio “*Dres. Manuel Serrano Martínez y Carlos García Ballesta*”**

**Premiado el trabajo titulado:** “*Potencialidad de la fibrina de seda como scaffold para reparación y regeneración pulpar*”.

**Autor:** D<sup>a</sup>. María Pilar Pecci Lloret

**Colaboradores:** D<sup>a</sup>. María del Mar Collado González, D. Salvador David Aznar Cervantes, D. David García Bernal, D. José Luis Cenis Anadón, D. Ricardo Elías Oñate Sánchez y D. José María Moraleda Jiménez

**Premio dotado:** 1.000 Euros

**Patrocinado:** Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de la Región de Murcia

**Entrega el Premio:** Ilmo. Sr. D. Óscar Castro Reino, Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de la Región de Murcia

## **TEMA TERCERO. Premio *Enrique Gelabert* del Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia.**

**Desierto por falta de trabajos**

**TEMA CUARTO. 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.**

**Desierto por falta de trabajos**

**TEMA QUINTO. Premio *Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Región de Murcia*.**

**Desierto por falta de trabajos**

**TEMA SEXTO. 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 2017-2018.**

**Premiado: D<sup>a</sup>. Alba García García**

**Entrega el Premio: Excm. Sra. D<sup>a</sup>. María Trinidad Herrero Ezquerro, Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia**



Entrega del Diploma al mejor Expediente Académico de Licenciatura de la Facultad de Medicina de Murcia en el curso 2017-2018, que otorga la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia. Premiada D<sup>a</sup>. Alba García García.

# Los microARNs en el desarrollo tumoral

## Lema: Hellín

✿ Pedro P. Medina Vico ✿

‘Premio Salud y Sociedad en la Región de Murcia’

### Introducción a los microARNs

Los microARNs (miARNs) son una clase de moléculas de ARN pequeñas que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional. Descubiertas inicialmente en el gusano *C. elegans* (Lee et al., 1993; Wightman et al., 1993), se consideraron una peculiaridad de los nematodos hasta que se observó que algunos de ellos estaba filogenéticamente conservados en una amplia variedad de organismos, incluyendo humanos (Kato and Slack, 2008; Pasquinelli et al., 2000; Reinhart et al., 2000). Hoy en día se está observando progresivamente el importante valor que desempeñan los microARNs como reguladores de la expresión génica. A nivel celular los microARNs son importantes en el mantenimiento de la identidad celular (Stadler and Ruohola-Baker, 2008; Stefani and Slack, 2008). Anormales niveles de los microARNs a menudo resultan en una pérdida de la diferenciación celular, un proceso común en el desarrollo tumoral. Por lo tanto, como cabría de esperar, disfunciones en la vía de los miARNs afectan a muchos procesos celulares que están rutinariamente alterados en cáncer como proliferación, diferenciación, apoptosis, metástasis (Tavazoie et al., 2008) y mantenimiento de los telómeros (Benetti et al., 2008) (Sinkkonen et al., 2008).



D. Pedro P. Medina Vico recibiendo el diploma correspondiente al premio Salud y Sociedad en la Región de Murcia

### MicroARNs: Genómica, Biogénesis y modo de acción.

Los MicroARNs son una larga familia de ARN no codificantes de proteína, con un tamaño comprendido de 19-25 nucleótidos que actualmente están creciendo en número, diversidad y función (He et al., 2008; Pang et al., 2007). Al tiempo de estar escribiendo este trabajo, la base de datos de microARNs (Griffiths-Jones et al., 2008) tiene 17341 entradas de microARNs descubiertos en 142 organismos (mirbase.org v16). Alrededor de mil de estas entradas han sido documentadas en humanos, pero modelos computacionales predicen más (Berezikov et al., 2006).

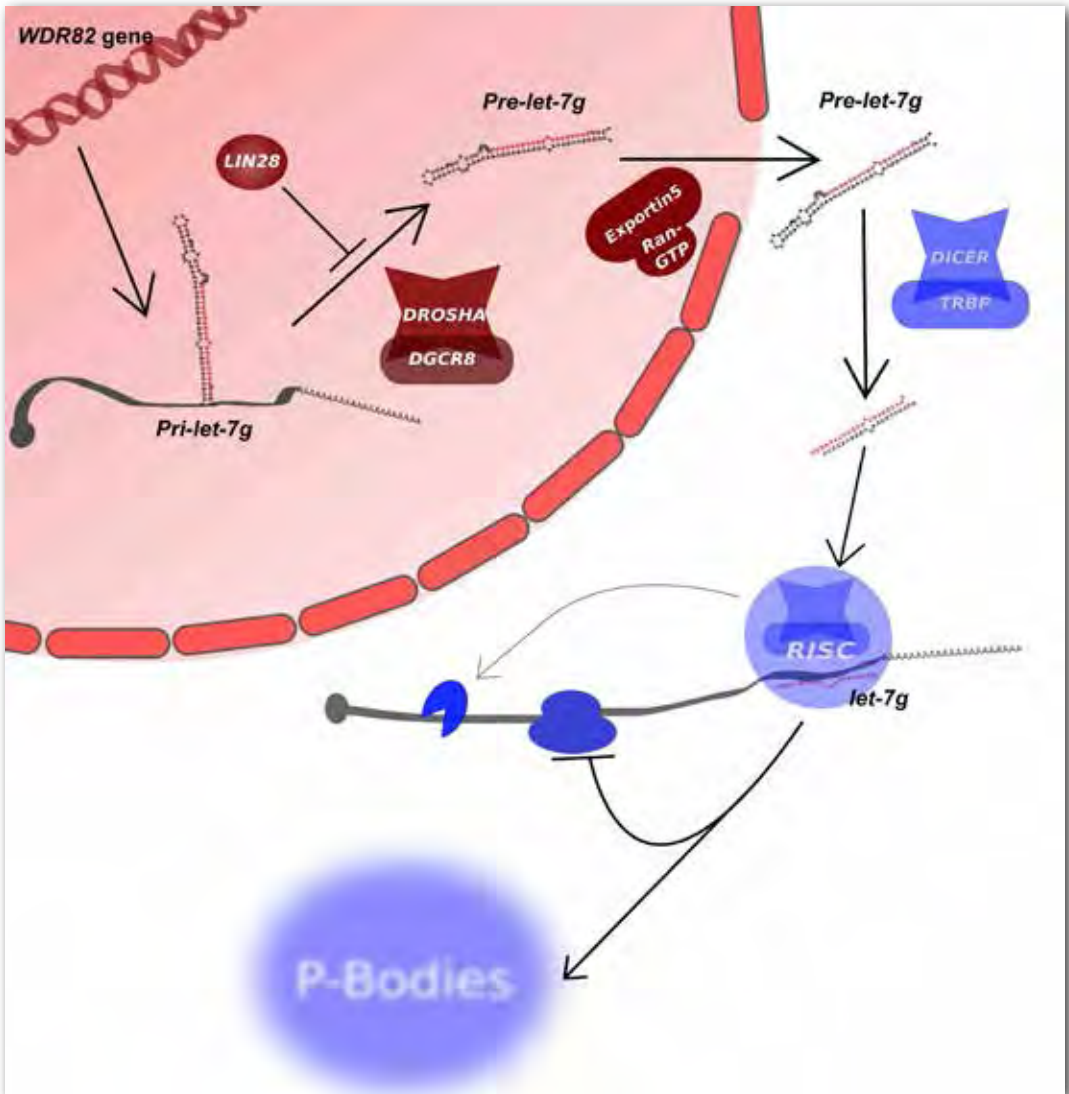
Alrededor de la mitad de los genes que codifican microARNs están organizados en grupos de transcritos policistrónicos, los cuales son procesados para constituir los microARNs individuales (Lagos-Quintana et al., 2001; Lau et al., 2001). Los restantes microARNs están transcritos individuales. Más de dos terceras partes de los microARNs comparten unidades transcripcionales con genes codificantes para proteína o ARNs largos no codificantes. Estos pueden transcribirse a partir de sus propios promotores, promotores de genes cercanos o promotores de sus genes hospedadores (Zeng, 2006). Gran parte de los microARNs que surgen de genes codificantes para proteínas están localizados en intrones, mientras que los que surgen de ARN codificantes mas largos pueden estar localizados en intrones o exones (Rodríguez et al., 2004). Al menos un tercio de las familias de miARN están altamente conservadas entre especies (Lim et al., 2003) y el 60% de los loci de miARN están conservadas de ratones a humanos (Griffiths-Jones et al., 2008).

El esquema básico de la biogénesis de los microARN se descubrió recientemente (Figura 1). La mayor parte de los microARNs se transcriben a partir de la ARN polimerasa II como transcritos primarios (pri-miARNs) que contienen una estructura 5' CAP y una cola 3' poliadenilada (Bartel, 2004). Los pri-miARNs que pueden ser de varios miles de nucleótidos, son procesados por la enzima ARNase III llamada Droscha y la proteína de unión a ARN de doble cadena DGCR8 (Denli et al., 2004; Gregory and Shiekhattar, 2005; Han et al., 2004) generándose uno o más precursores (pre-miARN).

Los pre-microARNs están formados por alrededor de 65 a 85 nucleótidos y presentan una fuerte complementariedad interna que les hace plegarse sobre si y establecer estructuras de horquilla, que asimilan a las que tienen los ARN de doble cadena. Los pre-miARN son exportados al citoplasma por medio del factor de exportador nuclear Exportin-5 y su cofactor RAN-GTP (Lund et al., 2004; Yi et al., 2003). Una vez en el citoplasma los pre-microARNs son procesados por otra enzima ARNasa III llamada (Dicer)

generando ARNs de doble cadena de unos 22 nucleótidos (Hammond, 2005; Hutvagner and Zamore, 2002; Ketting et al., 2001). La proteína Argonauta 2 (hAgo2) es reclutada completándose el complejo silenciador inducido por ARN (RISC) (Chendrimada et al., 2005; Gregory et al., 2005). Sólo una de las dos cadenas (cadena guía) quedará en el complejo RISC. El factor que parece determinar cual de estas cadenas permanece en el complejo RISC es la estabilidad del anillamiento formado (Martinez et al., 2002; Matranga et al., 2005; Rand et al., 2005; Schwarz et al., 2003). La represión de la expresión del ARNm puede darse de dos formas dependiendo de la complementariedad que presenten el miARN y su diana. Si el microARN se une con una complementariedad perfecta o casi perfecta al ARNm es fragmentado por el complejo RISC y degradado. Este mecanismo se da principalmente en plantas (Tang et al., 2003) aunque ha sido también reportado en animales (Yekta et al., 2004). Si la unión del microARN y su ARNm es imperfecta se inhibe la traducción proteica seguido por una grado variable de degradación del mensajero. Este último escenario es el más común en animales y la interacción se da más frecuentemente a nivel de las regiones sin traducir 3'(UTR) (Olsen and Ambros, 1999; Pillai et al., 2005). Se ha sugerido varios mecanismos de inhibición de la traducción que incluyen: el bloqueo del inicio de la traducción, el bloque de la elongación, o el secuestro de los ARNm en los cuerpos P (P-bodies), compartimentos especializados en el citoplasma donde se da la represión transcripcional y degradación de los ARNm (Chan and Slack, 2006; Liu et al., 2005; Pillai et al., 2005; Pillai et al., 2007).

La maduración post-transcripcional de los microARNs es regulada en respuesta a un estímulo proliferativo y de diferenciación celular (Thomson et al., 2006). Se ha observado recientemente, que al menos en el caso de la familia de microARNs let-7, la proteína de unión a ARN llamada Lin28 regula su maduración y es necesaria y suficiente para bloquear el proceso de maduración de let-7 (Viswanathan et al., 2008).



**Figura 1. Esquema que muestra la biogénesis de los microARNs.** Se ha tomado *let-7g* tomado como ejemplo representativo. *Let-7g* está codificado en la secuencia intrónica del gen codificante de proteína *WDR82*. El gen es transcrito por la ARN polimerasa II que añade la modificación 5' (CAP) y la cola poli-A en la región 3'. Dicho transcrito contiene un ARN primario llamado *pri-let-7g* (pri-miARN) que es reconocido y cortado por el ARNse III llamada *Drosha* y la proteína de unión a ARN *DGCR8* resultando en un ARN plegado en horquilla debido a su alta autocomplementariedad de bases de 84 nucleótidos llamado pre-miARN. La *Exportina-5* y la *Ran-GTP* transportan el pre-miARN al citoplasma donde otra ARNse III, *DICER*, en asociación con la proteína de unión a ARN *TRBP* procesan al pre-miARN para formar un ARN de doble cadena con 2 nucleótidos protuberantes que es reclutado por el complejo silenciador inducido por ARN (*RISC*). A continuación una de las cadenas, la cadena pasajera, se elimina del complejo y es degradada, y el ARN maduro *let-7g* (*UGAGGUAGUAGUUUGUACAGUU*), guía a *RISC* hacia los ARNm diana para inhibir su traducción (Bagga et al., 2005). La biogénesis de los microARNs puede ser regulada a varios niveles, en este ejemplo *LIN28* inhibe la maduración de *let-7g*. La inhibición de la traducción de los ARNm puede realizarse en unas regiones citoplasmáticas especializadas llamados cuerpos P (ver el texto para detalles adicionales). (Medina and Slack, 2008).



## Las funciones de los MicroARNs como reguladores: sus dianas.

No todos los genes codificantes de proteínas están regulados por los microARNs. Algunos genes que desempeñan funciones del metabolismo celular fundamental presentan una región 3'UTRs corta que no presenta apenas regiones de unión a los microARNs (Stark et al., 2005). Sin embargo se ha estimado que alrededor de un 30% de todos los genes codificantes de proteínas presentan regulada su expresión mediante microARNs (Lewis et al., 2005). Por lo tanto es concebible que los microRNA, regulen gran parte de las rutas biológicas celulares.

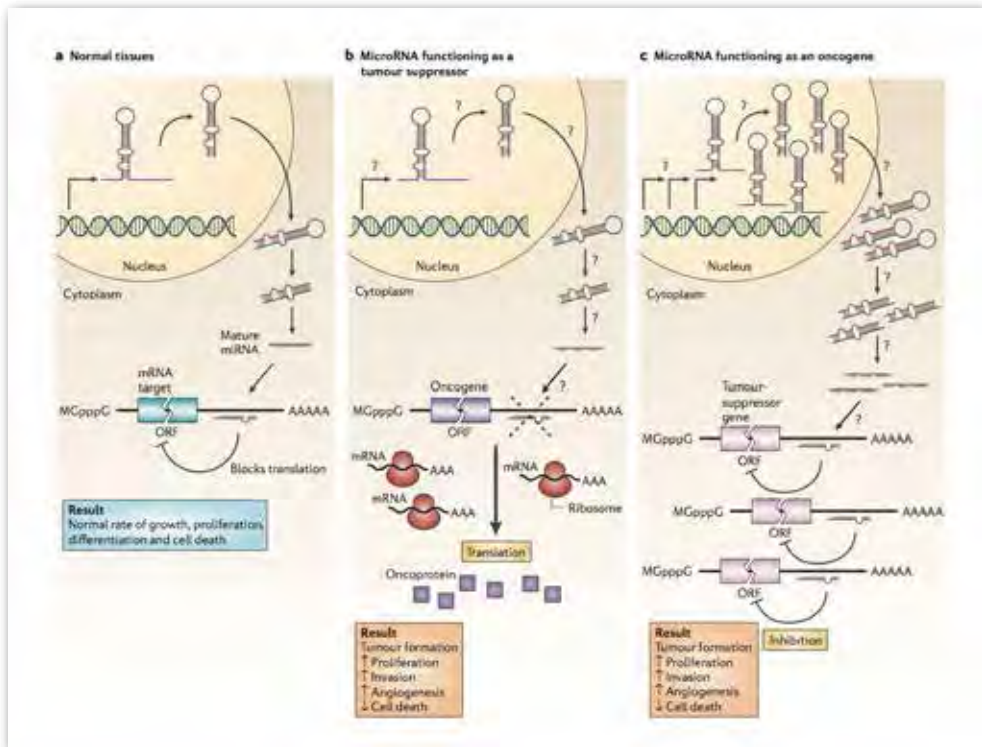
La predicción de los mensajeros diana a los que los microARN regulan es difícil debido a que la gran mayoría de las veces la unión microRNA-transcrito diana se realiza de forma parcialmente complementaria. Como complejidad añadida, algunos genes presentan 3'UTR alternativas, lo cual puede hacer que estén regulados por grupos de microARNs diferentes. Se han desarrollado varios algoritmos bioinformáticos para predecir dianas de los microRNA (Grimson et al., 2007; John et al., 2004; Krek et al., 2005), la mayor parte de los cuales se basan en la presencia de una secuencia llamada semilla de 7 nucleótidos situados entre las posiciones 2 a la 8 del microARN maduro (Lewis et al., 2005). Otro factor utilizado en estos algoritmos es la conservación filogenética de estos sitios de unión a los microARNs de las regiones 3'UTR de las dianas y la ausencia de estructuras secundarias estables (Grimson et al., 2007). Se ha estimado que un simple microARN puede regular 200 genes diferentes (Lewis et al., 2005). De esta forma los microARN tienen una cualidad pleiotrópica intrínseca. Así una función aberrante de los microARN podría desencadenar una ruptura del balance homeostático celular que podría contribuir a una patología sistémica.

## MicroARNs y Cáncer

### Introducción: microARN y cáncer

El cáncer es una enfermedad compleja donde un grupo de células anormales pierden identidad y crecen sin control, siendo capaz de invadir y colonizar otros tejidos. Este comportamiento invasivo puede resultar en una disfunción orgánica que puede desembocar en el fallo orgánico fatal. Existen múltiples líneas de evidencia que indican que la carcinogénesis es un proceso secuencial de múltiples pasos donde las células malignas acumulan alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a una la transformación progresiva en células malignas (Hanahan and Weinberg, 2000). De esta forma, las poblaciones tumorales seleccionan alteraciones en genes que promueven la progresión tumoral (oncogenes) o genes que la dificultan (genes supresores tumorales). Al final del proceso de transformación, las células malignas pierden la identidad celular, adquieren independencia en el crecimiento, invasión y resistencia a la senescencia y la apoptosis.

Dado a que los microARNs pueden alterar la expresión génica son candidatos al mantenimiento del balance en la proliferación celular (Figura 2). Estudios pioneros han mostrado la existencia de una expresión diferencial de los microARNs entre tejido tumorales y tejidos normales (Lu et al., 2005; Volinia et al., 2006; Yanaihara et al., 2006). Sin embargo, esto no significa que todos los microARNs perturbados estén directamente implicados funcionalmente en el desarrollo tumoral. Muchos de ellos podrían ser simplemente espectadores indirectamente alterados por los cambios genómicos y epigenómicos que surgen durante la carcinogénesis sin ser los agentes causantes de la misma. Los microARNs que están realmente implicados en la carcinogénesis son denominados oncomiRs (Esquela-Kerscher and Slack, 2006), y su descubrimiento actualmente ha revolucionado la oncología molecular actual, y son el título de este trabajo.



**Figura 2: Oncomirs: microARNs implicados en el desarrollo tumoral.** A) En condiciones no patológicas los microARN se expresan adecuadamente contribuyendo a la homeostasis celular. B) La reducción de los microARN que funcionan como supresores tumorales contribuyen a la formación tumoral. Una reducción en los niveles de microARNs maduros puede ocurrir mediante mutaciones/delecciones o defectos en la biogénesis (indicado mediante símbolos de interrogación). Esta pérdida de función conlleva a la sobreexpresión de las proteínas oncogénicas (cuadros púrpura) que contribuyen al desarrollo tumoral. C) La sobreexpresión de miARNs que regulan la expresión de supresores tumorales, conllevaría la pérdida de expresión de estos que contribuiría al desarrollo tumoral. Niveles elevados de los microARN maduros puede darse mediante amplificación génica, cambios en sus niveles transcripcionales o una biogénesis anormal (indicado mediante símbolos de interrogación). ORF, Marco abierto de lectura de proteína. (Esquela-Kerscher and Slack, 2006)

No sólo microARN específicos se han implicado en cáncer (como veremos más adelante), también componentes de la maquinaria de biogénesis de los microARN han sido implicados. Así, recientemente se han observado que mutaciones de Droscha, DGCR8 o Dicer (proteínas básicas de la biogénesis) colaboran en la transformación tumoral (Kumar et al., 2007). Estos hallazgos concuerdan con resultados anteriores de la pérdida de Dicer en algunos tumores (Karube et al., 2005), y una pérdida global de expresión de microARNs en tumores cuando se comparan con tejidos normales (Lu et al., 2005). Por otra parte,

la pérdida condicional de Dicer (Kanellopoulou et al., 2005; Murchison et al., 2005) o DGCR8 (Wang et al., 2007) en células madre embrionarias de ratón (ES) impiden la diferenciación y proliferación celular lo que podría conducir a procesos neoplásicos.

Otros componentes de la maquinaria de biosíntesis de los microARNs han sido implicados en cáncer incluyendo los miembros de la familia de proteínas Argonauta: hAgo1/EI-F2C1, hAgo3/EIF2C3, hAgo4 e Hiwi. hAgo1, hAgo3 y hAgo4 se agrupan en la región cromosómica 1p34-35 que es frecuentemente delecionada en algunos tumores humanos

que incluyen: tumor de Wilms, neuroblastoma y carcinomas de pecho, hígado y colon (Koesters et al., 1999). Por otra parte, la sobreexpresión de Hiwi (que pertenece al grupo de la familia de proteínas Argounata implicadas en el mantenimiento de la línea germinal) (Aravin et al., 2006) ha sido relacionada, entre otros, con tumores germinales, (Liu et al., 2006; Qiao et al., 2002; Taubert et al., 2007).

Los microARNs pueden clasificarse en oncogenes o supresores tumores desde un punto de vista clásico según promuevan o impidan el desarrollo tumoral (Figura 3). Sin embargo ya que los efectos de los microARN son intrínsecamente pleotrópicos, esta clasificación debería considerarse flexible.

microARNs	Papel	Genes dianas importantes en cáncer, testados experimentalmente	Referencias
miR-26a	TS	Cyclin D2, Cyclin E2	(Kota et al., 2009)
miR-15a	TS	BCL2	(Cimmino et al., 2005)
miR-16-1	TS		(Johnson et al., 2007; Johnson et al., 2005; Lee and Dutta, 2007; Mayr et al., 2007; Sampson et al., 2007; Trang* & Medina* et al., 2010)
let-7 (familia)	TS	RAS familia, HGMA2, MYC, CDK6, CDC25	
miR-34 (familia)	TS	E2F3, CDK4, CDK6, CCNE2, BIR3, DCR2, BCL2	(Brommer et al., 2007; He et al., 2007; Tazawa et al., 2007; Welch et al., 2007)
miR-17-92-1	OG	E2F familia	(O'Donnell et al., 2005; Sylvestre et al., 2007; Woods et al., 2007)
miR-21	OG	PTEN, TPM1, PDCD4	(Asangani et al., 2007; Franket et al., 2008; Medina et al., 2010; Meng et al., 2007; Zhu et al., 2007)

microARNs	Papel	Genes dianas importantes en cáncer, testados experimentalmente	Referencias
miR-155	OG	TP53INP1	(Gironella et al., 2007)
miR-372	OG	LAST2	(Voorhoeve et al., 2006)
miR-373			

**Figura 3** MicroARNs representativos implicados en cáncer, papel tumoral propuesto (TS: tumor supresor, OG: oncogén) y genes dianas importantes en cáncer que pueden explicar su actividad en cáncer. (Medina and Slack, 2008).

## MicroARNs como supresores tumorales

### MicroARN-15a y MicroARN-16-1

Estudios sobre la leucemia linfocítica crónica (CLL) revelaron la primera evidencia directa que relacionaba a los microARNs con el cáncer. La mayor parte de las CLL de células B presentaban una delección recurrente en la región cromosómica 13q14 que sugerían la presencia en dicha región de un gen supresor tumoral. Durante años varios grupos estudiaron esta región cromosómica en busca de genes supresores tumorales codificantes aunque sin hallar un candidato sólido. Un estudio pormenorizado de dicha región delató una secuencia delecionada mínima común de 30kb. En esta región se hallaba el gen no codificante de proteínas *LEU2* (Bullrich et al., 2001). Calin y colaboradores se percataron que *LEU2* contenían a *miR-15a* y *miR-16-1* en su primer intrón. Consecuentemente, la pérdida de expresión de estos dos microARNs fue documentada en el 68% de los casos de CLL analizados (Calin et al., 2002). Por otra parte se encontraron mutaciones asociadas con la pérdida de expresión de estos microARNs en la línea germinal de pacientes CLL (Calin et al., 2005).

Un análisis funcional encontró al gen antiapoptótico *BCL2* como una de las dianas reguladas por *miR-15a* y *miR-16-1*. Los niveles de estos microARNs se correla-

cionaban inversamente con los niveles de expresión de *BCL2* y los ensayos de fusión de UTR con proteínas reporteras determinaron que ambos microARN son capaces de controlar transcripcionalmente a *BCL2*. Además la represión de *Bcl2* por estos microARNs inducía la apoptosis en líneas celulares de CLL (Cimmino et al., 2005).

Ya que la región 13q14 se pierde en otros tipos de cáncer es concebible que la función supresora tumoral de ambos microARNs *miR-15a* and *miR-16-1* se extienda a otros tipos de tumores.

### Familia de microARNs *let-7*

*let-7* fue inicialmente descubierto en el nematodo (*C. elegans*) donde su expresión está regulada durante en el desarrollo y controla el desarrollo temporal de la diferenciación, actuando como un gen importante que regula a múltiples genes requeridos para la salida del ciclo celular (Reinhart et al., 2000). *let-7* fue el primer microARN identificado en humanos y su familia comprende a 12 genes en el genoma humano. Varios estudios han mostrado que la expresión de *let-7* se pierde en muchos tumores (Calin et al., 2004; Johnson et al., 2005; Takamizawa et al., 2004; Yanaihara et al., 2006). Además los niveles de expresión de *let-7* se han correlacionado con el pronóstico tumoral (Shell et al., 2007; Takamizawa et al., 2004; Yanaihara et al., 2006; Yu et al., 2008). El papel biológico de supresor tumoral de *let-7* fue provisto por el descubrimiento que importantes oncogenes como RAS (Johnson et al., 2005), HGMA2 (Lee and Dutta, 2007; Mayr et al., 2007), *myc* (Sampson et al., 2007), *CDK6* y *CDC25* (Johnson et al., 2007).

### Familia *MicroARN-34*

En vertebrados la familia *mir-34* está compuesta de tres miembros evolutivamente conservados (*miR-34a*, *miR-34b* and *miR-34c*). En humanos, *miR-34a* se encuentra

en la región cromosómica 1p36 y *mir-34b* y *mir-34c* se transcriben de mismo transcrito situado en la región cromosómica 11q23.1. Su relación con el cáncer se encontró inicialmente mediante una pérdida de expresión diferencial en neuroblastomas (Welch et al., 2007). En este trabajo se reintrodujo *miR-34* en una línea celular de neuroblastoma lo que condujo a una pérdida drástica en la proliferación debido a una activación de apoptosis dependiente de caspasas. Poco después de esta observación inicial diferentes laboratorios publicaron casi simultáneamente trabajos que vinculaban *mir-34* a la vía de p53. (Bommer et al., 2007; Chang et al., 2007; Corney et al., 2007; He et al., 2007; Tarasov et al., 2007). Así la expresión de los miembros de la familia de *mir-34* está regulada directamente con p53, y consecuentemente la expresión de los miembros de la familia de *mir-34* puede reflejar la actividad de p53.

Coherentemente, estos microARNs actúan como genes supresores de tumores y su reintroducción en células defectivas promueve el arresto del ciclo celular, la senescencia y la apoptosis dependiendo del fondo genético. Análisis experimentales y predicciones bioinformáticas han implicado a la familia de *miR-34* en la regulación de importantes genes implicados en el control del ciclo celular que incluyen *E2F3*, *CDK4*, *CDK6*, *CCNE2*, *BIR3*, *DCR3* y *BCL2* (Bommer et al., 2007; He et al., 2007; Tazawa et al., 2007; Welch et al., 2007). **microARNs-26a.**

*miR-26a* es un microARN que se expresa a niveles altos en diversos tejidos. Inicialmente se observó que este microARN perdía su expresión en hepatocarcinomas (Kota et al., 2009). La administración sistémica de *miR-26a* usando adenovirus en un modelo de hepatocarcinoma en ratones resultó en una dramática protección contra el desarrollo tumoral sin efectos tóxicos, inhibiendo la proliferación tumoral y promoviendo una apoptosis específica del tumor

(Kota et al., 2009). miR-26a parece realizar estos efectos uniéndose a las regiones 3' UTR de las ciclinas D2 y E2 y regulando su expresión. Estos resultados sugieren que la reintroducción de la expresión de determinados microARNs pueden ser de utilidad terapéutica.

### MicroARNs como oncogenes.

#### MicroARNs 17-92-1

Mir-17-92-1 es una agrupación de microARNs (*miR-17-5p*, *miR-17-3p*, *miR-18*, *miR-19a*, *miR-20a*, *miR-19b-1* y *miR-92-1*) que nacen del mismo transcrito policistónico situado en la región cromosómica 13q31.3. Esta región cromosómica se observó frecuentemente amplificada en linfomas de células B y otros tumores, lo que se correlacionaba con una sobreexpresión de los microARNs de la agrupación mir-17-92-1 (He et al., 2005; Ota et al., 2004). Recientemente se ha observado que los microARNs miR-17-92-1 actúan en sinergia aumentando las propiedades oncogénicas de *c-myc* acelerando el desarrollo tumoral e incrementado la resistencia a la apoptosis celular (Dews et al., 2006; He et al., 2005; O'Donnell et al., 2005).

Por otra parte se observó que *c-myc* se unía directamente al locus de los microARNs mir-17-92-1 activando su expresión. Además se mostró que E2F1 es regulado negativamente por dos microARNs de la agrupación *mir-17-92-1*: *miR-17-5* y *miR-20a*. (O'Donnell et al., 2005). E2F1 es un miembro de la familia de factores de transcripción E2F implicados en la transición del ciclo celular de las fases G1 a S. Además E2F1 es una diana transcripcional de *c-myc*. Así *c-myc* regula la expresión de E2F1 a diferentes niveles, por una parte directamente activando la transcripción de E2F1 pero otro lado indirectamente limita su traducción a través de los microARNs miR-17-92-1. Por otra parte los factores de transcripción E2F1, E2F2, y E2F3 en sistema de retro-regulación pueden unirse al promotor

de los microARNs miR-17-92-1 activando su transcripción (O'Donnell et al., 2005; Sylvestre et al., 2007; Woods et al., 2007). De esta forma se consigue una férrea regulación del control de la señal proliferativa.

Aunque *c-myc* aumenta la expresión de los microARN miR-17-92-1 la actividad predominante de *c-myc* es una represión general de la expresión de los microARNs. Gran parte de esta represión es probablemente debida al resultado de la unión directa de *c-myc* a los promotores de los miARNs. Coherentemente, la re-activación de la expresión de los microARNs reprimidos por *c-myc*, disminuyen su tumorigenicidad en línea celulares (Chang et al., 2008).

#### MicroARN-372 & MicroARN-373

Un estudio genético donde se investigaban microARNs que cooperaban con oncogenes en la transformación tumoral identificó propiedades oncogénicas de *miR-372* y *miR-373* en tumores testiculares de células germinales humanas. (Voorhoeve et al., 2007). Estudios mecanísticos determinaron que estos microARNs podrían interferir en la vía de p53 a través de la inhibición de CDK2, posiblemente mediante de la inhibición directa del supresor tumoral LATS2 (large tumor suppressor homologue 2). De esta forma estos microARNs pueden hacer que las células sean inmunes a los acciones supresoras de p53 y así ser capaces de resistir a la senescencia o apoptosis. Las habilidades de *miR-372* y *miR-373* para promover el desarrollo tumoral en células que presentan un p53 activo que podría explicar el por qué las mutaciones de p53 no son frecuentes en cánceres testiculares (Peng et al., 1993).

#### MicroARN-21

El **microARN-21** se encuentra frecuentemente sobreexpresada en los perfiles de expresión de gran variedad de tumores, incluyendo: neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de colon, de pulmón, de mama o



de páncreas (Chan et al., 2005; Corsten et al., 2007; Iorio et al., 2005; Roldo et al., 2006; Schetter et al., 2008; Si et al., 2007). Además diversos estudios han encontrado de utilidad los niveles de expresión de *miR-21* para el diagnóstico y pronóstico tumoral (Schetter et al., 2008). Estudios *in vitro* *miR-21* han sugerido que *miR-21* tiene habilidades anti-apoptóticas ya que su bloqueo mediante tecnología antisentido desencadena en un aumento de apoptosis (Chan et al., 2005; Si et al., 2007). Estudios funcionales han identificado varias dianas de *miR-21*, que incluyen supresores tumorales como *PTEN* (Meng et al., 2007), *TPM1* (Zhu et al., 2007) y *PDCD4* (Asangani et al., 2007; Frankel et al., 2008), lo que podría explicar su papel oncogénico en la carcinogénesis. El papel tumoral de *miR-21*, que he investigado personalmente se extenderá en las secciones posteriores de este trabajo.

### MicroARN-155

EL *microARN-155* está codificado en una región conservada del gen no codificante de proteína *BIC* (B-cell integration cluster). *BIC* fue inicialmente identificado como un sitio frecuente de integración del virus de la leucosis aviar, que induce linfomas de células B en colaboración con *MYC* (Clurman and Hayward, 1989; Tam et al., 1997; Zhang et al., 2008). La sobre-expresión de *miR-155* se ha observado en tumores hematológicos (Eis et al., 2005; Kluiver et al., 2005) y sólidos (Volinia et al., 2006; Yanaihara et al., 2006).

Experimentos realizados en ratones transgénicos han mostrado la implicación de *miR-155* en cáncer y en el sistema inmune. Cuando *miR-155* fue sobre-expresado bajo el control del promotor VH de las cadenas pesada de inmunoglobulinas  $E\mu$ , el ratón desarrolló una proliferación pre-leucémica evidente en el bazo y en la médula ósea que desembocó en una leucemia de células B. Estos hallazgos indican que *miR-155* pueden inducir expansión policlonal,

facilitando la posterior adquisición de modificaciones genéticas que desemboquen en la transformación tumoral (Costinean et al., 2006). El experimento inverso, usando delecciones génicas, reveló que *miR-155* presentaba un papel importante en el mantenimiento del sistema inmune (Rodríguez et al., 2007; Thai et al., 2007; Vigorito et al., 2007). Ratones deficientes en *miR-155* son inmunodeficientes y tienen anomalías en la maduración de linfocitos B y T. Un análisis del transcrito murino reveló un amplio espectro de genes están regulados por *miR-155* que incluyen citoquinas, quimioquinas y factores de transcripción. Otra diana de *miR-155*, se trata del supresor tumoral TP53INP1 (the tumor protein 53-induced nuclear protein 1), un factor pro-apoptótico que podría explicar, al menos en parte, el papel oncogénico de *miR-155* (Gironella et al., 2007).

Merece destacar que el gen no codificante de proteína *miR-K12-11* del virus KSHV (Kaposi's-sarcoma-associated herpes virus) es un ortólogo de *miR-155*. Se ha observado que ambos *miR-K12-11* y *miR-155* comparten gran parte de las dianas a las que regulan, que incluyen genes de conocido papel en el crecimiento celular. Esta observación sugiere que *miR-K12-11* puede contribuir a la inducción de tumores de células B en tumores de pacientes infectados (Gottwein et al., 2007).

### MicroARNs y su futuro uso en clínica: diagnóstico, pronóstico and terapia

Aunque la era de los microARN empezó hace solo unos años atrás ha traído grandes promesas para el diagnóstico, pronóstico y terapia a la biomedicina. El desarrollo rápido de poderosas técnicas para su análisis y estudio como los microARN microarrays, los perfiles de microARNs basados en la tecnología de cuentas, PCR cuantitativas de microARNs, y tecnologías antisentido se espera que tengan un importante significado en la clínica oncológica a corto plazo.

Debido a que los microARNs juegan un papel importante en la determinación de la identidad celular, se pensó que podrían tener un valor significativo en el diagnóstico del cáncer. Estudios iniciales de perfiles de expresión de microARNs identificaron patrones únicos que podrían discernir entre células tumorales y no tumorales (Liu et al., 2004; Volinia et al., 2006; Yanaihara et al., 2006). De hecho, los perfiles de expresión de microARN parecen ser más informativos para clasificar las muestras por su origen tisular, su tumorigenicidad y su grado de diferenciación que los perfiles de ARNm usados tradicionalmente. Así, por ejemplo, en un estudio reciente el perfil de sólo 200 microARNs fue suficiente para clasificar tumores poco diferenciados con mayor precisión que utilizando 16,000 ARNms (Lu et al., 2005). Otro estudio consiguió clasificar con asombrosa precisión el tejido de origen de 400 muestras tumorales de 22 tipos de tejido diferentes (Rosenfeld et al., 2008). En la misma línea, otro trabajo demostró la efectividad de los microARNs como biomarcadores para determinar el tejido de origen de cánceres secundarios de origen desconocido, un problema frecuente en la clínica actual (Gleave and Monia, 2005).

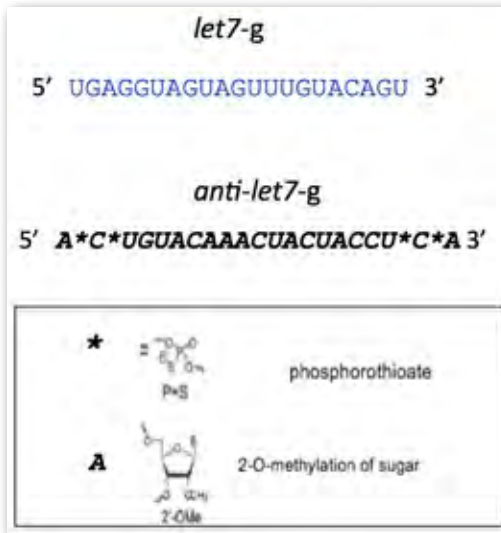
Pero los perfiles de expresión de los microARNs también proveen una importante información sobre el pronóstico de los pacientes. Así, por ejemplo, se mostró que los perfiles de miARN se correlacionaban con la supervivencia de adenocarcinomas de pulmón incluyendo aquellos en estados patológicos precoces. De esta forma, niveles altos de expresión de *miR-155* y bajos de *let-7a-2* mostraron una correlación con mal pronóstico (Yanaihara et al., 2006). Otro estudio reciente en tumores de pulmón identificó la importancia pronostica de 5 microARNs: altos niveles de *miR-221* y *let-7a* parecen ser protectores, mientras que altos niveles de *miR-137*, *miR-372* and *miR-182* se correlacionaron con mal pronóstico. Además los niveles de estos microARNs fueron de utilidad para predecir la recaída tumoral (Yu et al., 2008). En la misma línea, otro estudio

mostró que niveles altos de expresión de *miR-21* se asociaron con mal pronóstico y baja respuesta terapéutica (Schetter et al., 2008).

Diversos experimentos han puesto de manifiesto la posible utilidad terapéutica de los microARNs. Así, experimentos de terapia génica, que restituyen la función de los microARNs de función supresora tumoral han mostrado su eficacia en modelos animales (Esquela-Kerscher et al., 2008; Kota et al., 2009; Kumar et al., 2008; Yu et al., 2007). Por otro lado, la inhibición de la actividad de microARNs oncogénicos ha demostrado tener un valor terapéutico. Estos experimentos se basan en tecnologías de oligonucleótidos anti-sentido que pueden bloquear específicamente su actividad patogénica. Estos anti-miRs son oligonucleótidos complementarios a la secuencia de los microARNs con modificaciones químicas que mejoran su estabilidad y/o absorción (Figura 4). Entre las modificaciones más utilizadas que se encuentran: la sustitución del enlace fosfato por el enlace fosforotioato, la metilación del segundo oxígeno del anillo de la ribosa (2'O-Methyl), o la adición de un enlace puente adicional entre dos carbonos del anillo de la ribosa (locked nucleic acid, LNA) (Gleave and Monia, 2005). Los anti-miRs han sido de gran utilidad para realizar ensayos funcionales para determinar las repercusiones biológicas de la inhibición de microARN específicos (Trang\* & Medina\* et al., 2010). Esta tecnología antisentido se ha utilizado frecuentemente en cultivo de tejidos. Aunque algunos estudios pioneros han mostrado su eficacia en modelos *in vivo*. En este sentido se ha observado que la adición de una molecular de colesterol al extremo 3' del anti-miRs aumentaba su efectividad en modelo de ratones (Krutfeldt et al., 2005). Así una inyección intravenosa de estos anti-miRs (llamados antagonists) resultaba en una eficaz reducción del correspondiente miARN en todos los tejidos testados, con la excepción del cerebro. Recientemente el uso de LNA (locked nucleic acid) ha probado su eficacia en primates (Elmen et al., 2008; Lanford et al., 2010). Como cada



miARN tiene múltiples dianas la utilización de drogas inhibitorias podría causar efectos secundarios. Además se conoce que defectos en la maquinaria de ARN de interferencia, que comparten los siARN y los microARNs, puede sobreesaturarse causando efectos fatales (Grimm et al., 2006). A pesar de estos posibles contratiempos, intrínsecos al desarrollo de drogas, las aplicaciones clínicas de los microARNs arrojan una prometedora esperanza que será sin duda de utilidad para el futuro.



**Figura 4. Anti-miRs:** oligonucleótidos antisentidos utilizados para inhibir la actividad de let-7g en (Trang\* & Medina\* et al., 2010). La vida media de los anti-miRs in vivo sin modificaciones químicas es corta, así su resistencia a las nucleasas es aumentada por modificaciones químicas. Algunas de las modificaciones más utilizadas son los enlaces fosforotioato y las metilaciones de las ribosas (2'O-Me)

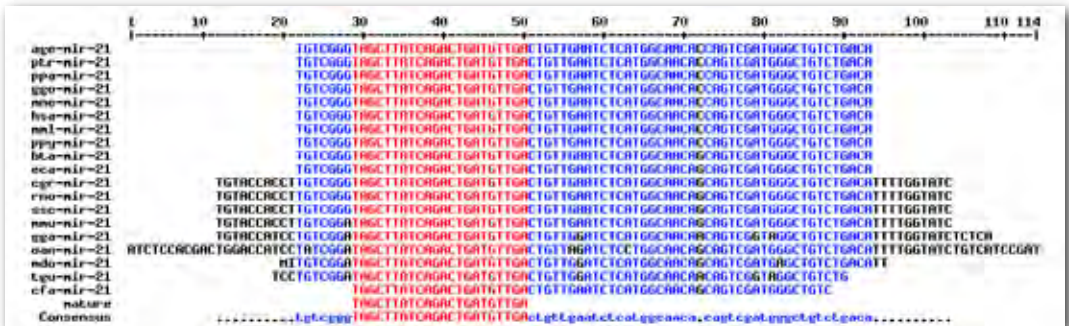
21 es un gen fuertemente conservado a lo largo de la evolución y su secuencia madura es idéntica en humanos, vacas, perro y ratones, (Figura 18). *mir-21* se localiza en el cromosoma 17. Su transcrito primario (*pri-miR-21*) consta de 3-4 Kbs de ARN y se transcribe independientemente de un promotor conservado localizado en un intrón del gen codificante de proteína *TMEM49* (Fujita et al., 2008). Paradójicamente aun no se han encontrado que ambos (*mir-21*

**microARN-21**

**Introducción: el gen *mir-21***

*mir-21* fue uno de los primeros microARN descubiertos en el genoma humano (Cai et al., 2004; Lagos-Quintana et al., 2001). *mir-*

y *TMEM49*) estén vinculado funcionalmente. Una vez el transcrito primario es procesado por Drosha, el precursor de miR-21 (*pre-miR21*) de 71 pares de bases (Figura 19) se transporta al citoplasma para continuar su biogénesis (detallada en la figura 1).



**Figura 18.** Alineamientos de la secuencia del ADN de pre-miR-21 entre diferentes especies animales. Nótese la fuerte conservación de la secuencia madura de señalada en rojo (TAGCTTATCAGACTGATGTTGA) compartida por todas las especies que se muestran en el alineamiento. Especies: Age: Ateles geoffroyi (mono araña Ptr: Pan troglodytes (chimpancé), Ppa: Pan paniscus (Bonobo), Ggo: Gorilla gorilla, Mne: Macaca nemestrina (macaco cola de cerdo), Mmu: Macaca mulatta (macaco), Ppy: Pongo pygmaeus (Orangután), Bta: Bos taurus (vaca), Eca: Equus caballus (caballo), Cgr: Cricetulus griseus (hamster), Rno: Rattus norvegicus (rata), Ssc: Sus scrofa (cerdo), Mmu: Mus musculus (ratón), Gga: Gallus gallus (pollo), Oan: Ornithorhynchus anatinus (ornitorrinco), Mdo: Monodelphis domestica zarigüeya), Cfa: Canis familiaris (perro). Rojo =100% conservación, Azul= 80% conservación. Datos extraídos de miRBasev16



**Figura 19.** Predicción termodinámica del plegamiento bidimensional del precursor humano pre-mir21. Los pre-microARNs muestran una estructura en horquilla debido a una extensa complementariedad interna. Los diferentes colores indican la fuerza de enlace (rojo-fuerte, azul-débil).

## Hipótesis y objetivos

miR-21 se ha encontrado sobre-expresado en la mayor parte de los tumores analizados hasta ahora incluyendo neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, mama, páncreas, leucemias y linfoma (Chan et al., 2005; Corsten et al., 2007; Iorio et al., 2005; Krichevsky and Gabriely, 2009; Roldo et al., 2006; Schetter et al., 2008; Si et al., 2007). Así, en un estudio de gran escala de perfiles de expresión donde se analizaron 540 muestras humanas de diferentes tipos tumorales sólidos, miR-21 fue el único miARN sobre-expresado en todos los tipos de cáncer (Volinia et al., 2006). miR-21 se encuentra también sobreexpresado en tumores hematológicos incluyendo la leucemia linfocítica crónica (CLL) (Fulci et al., 2007), el linfoma difuso de célula B grande (Lawrie et al., 2007), leucemia mieloide aguda (AML) (Jongen-Lavrencic et al., 2008) y Hodgkin linfoma (Gibcus et al., 2009; Navarro et al., 2008) entre otros.

Además de ser un biomarcador algunos estudios han mostrado que los niveles de miR-21 tienen significado clínico ya que su sobre-expresión en muestras de cáncer primario de mama se asocia con un estado clínico avanzado, metástasis en los nódulos linfáticos y mal pronóstico (Yan et al., 2008).

Diversos estudios funcionales *in vitro* han mostrado que miR-21 está implicado en diferentes vías importantes en cáncer que incluyen: apoptosis, proliferación, migración, invasión, y metástasis:

- La inhibición de *miR-21* en cultivos celulares de glioblastoma activaron la apoptosis

celular sugiriendo que la expresión de miR-21 puede actuar como factor anti-apoptótico (Chan et al., 2005).

- La inhibición de *miR-21* en células de cáncer de mama (MCF7) lleva a la disminución de la proliferación *in vitro* aumentando la apoptosis y disminuyendo la proliferación celular (Si et al., 2007).
- La inhibición de *miR-21* en células de carcinoma hepatocelular disminuyó la proliferación, migración y la invasión tumoral. Mientras que el aumento de su expresión las potencia (Meng et al., 2007).
- Un aumento de la expresión *miR-21* de células de mieloma reduce significativamente los niveles de apoptosis (Loffler et al., 2007).
- En líneas celulares de cáncer de colon la disminución funcional de *miR-21* condujo a la reducción de la invasión celular, mientras que su sobreexpresión aumentó su invasividad y metástasis (Asangani et al., 2008).
- La inhibición de *miR-21* en la línea celular MDA-MB-231 derivada de cáncer de mama metastásico redujo significativamente la invasión y la metástasis pulmonar (Zhu et al., 2008).

Diversos estudios funcionales han puesto de manifiesto que *miR-21*, es capaz de regular la expresión de genes supresores de tumores, lo que apoya su papel oncogénico. Así un estudio proteómico validó al gene supresor tumoral TPM1 (tropomyosin-1) como diana de *miR-21* (Zhu et al., 2007). Además en cáncer de mama y colon mostraron que los supresores tumorales PDCD4 y maspin son dianas de *miR-21* (Asangani et al., 2008; Talotta et al., 2009). Por otra

parte PTEN fue encontrado como diana *miR-21* en carcinoma hepatocelular (Meng et al., 2007). Además se ha observado que en células de glioma *miR-21* regula negativamente la matriz de inhibidores de metaloproteinasas causando invasión celular (Gabriely et al., 2008).

Por lo tanto la hipótesis de nuestro trabajo era simple: MIR-21 podría ser un potente oncogén en la carcinogénesis en sistemas más complejos que las líneas celulares. Para probar esta hipótesis decidimos desarrollar un plataforma experimental que usaba modelos animales tumorales que describiremos en la siguiente sección.

**RESULTADOS:**

**Datos experimentales que apoyan la importancia de *miR-21* en el desarrollo de tumores hematológicos.**

A pesar de que se incrementa las evidencias

que implican a los microARNs en cáncer, existen muy pocos modelos animales que pueden testar su tumorigenicidad *in vivo*. Sólo *miR-155* se ha mostrado causar un fenotipo tumoral en ratones modificados genéticamente (Costinean et al., 2009).

Hemos desarrollado un modelo de ratón usando las tecnologías Tet-off y Cre para conseguir sobreexpresión de *miR-21* dependiente de tejido y controlada por doxiciclina (DOX). Para ello se ha utilizado un sistema previamente validado que acopla la activación Cre-loxP con el sistema dependiente de DOX en un solo alelo que hemos introducido en el locus *Rosa26* (Mao et al., 2005), cuya pérdida no presenta consecuencias fenotípicas destacables (Zambrowicz et al., 1997). De esta forma, el promotor de expresión ubicua *Rosa26* conduce la expresión de nuestro gen. El ratón

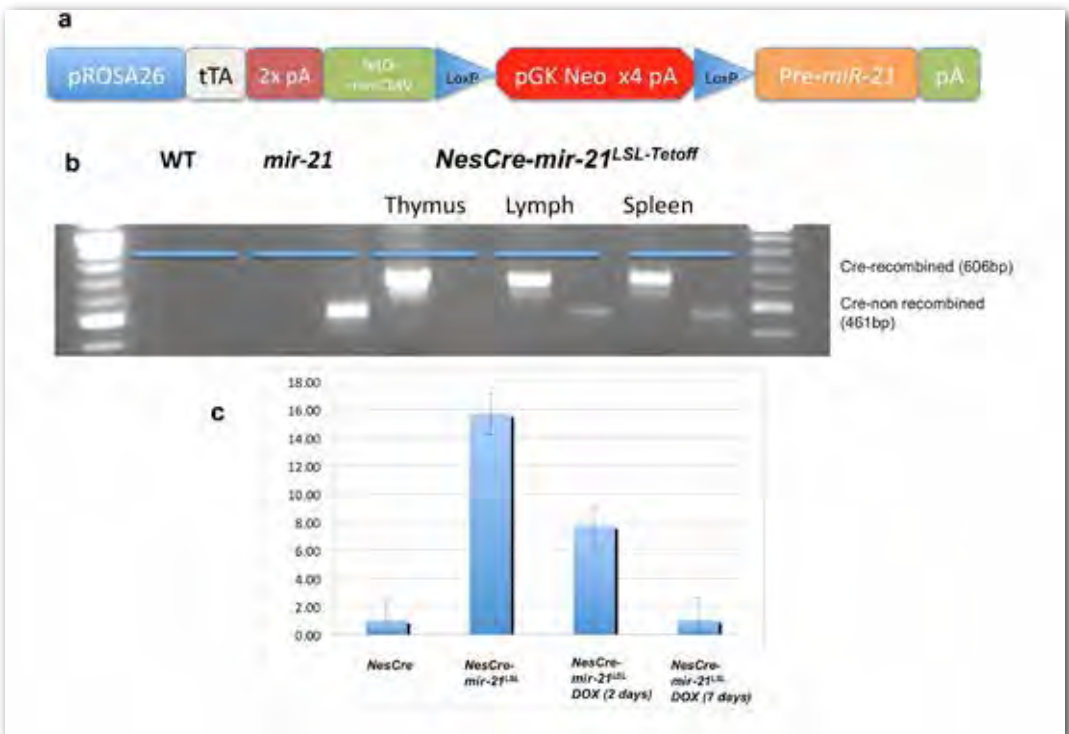


Figura 20. A) Estructura genética del transgen utilizado para expresar el gen *miR-21* que se ha introducido en el locus *Rosa26*. El transactivador de tetraciclina/doxiciclina (tTA) induce la transcripción de *miR-21* después de la eliminación del STOP casete (PGK-Neo-4 pA) mediado por Cre. B), PCR para demostrar la eliminación del STOP casete de los ratones *NesCre8*, *mir-21LSL-Tetoff*. WT, salvaje; bp, pares de bases. c, Cambio de expresión de *miR-21* medido en el bazo por PCR cuantitativa y su respuesta a doxiciclina (DOX) después de 2 y 7 días

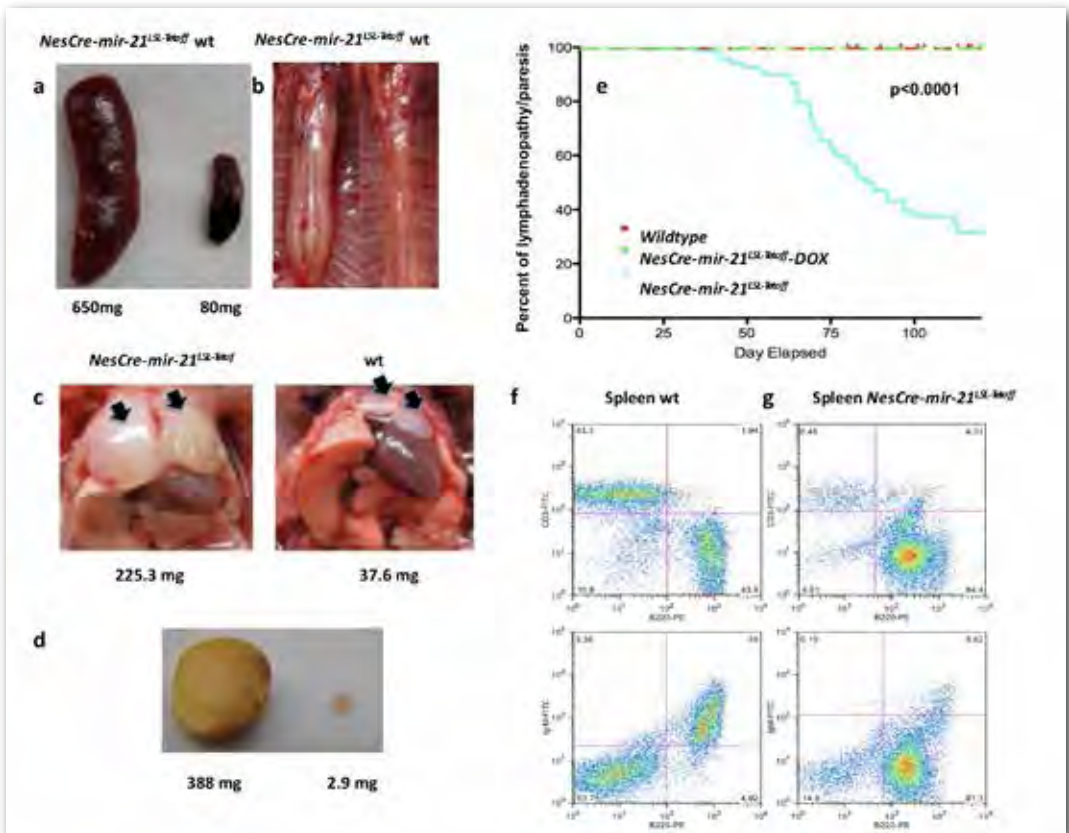
resultante *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* contiene una estructura detallada en in Fig. 20a.

Para eliminar el casete STOP y activar la expresión de miR-21, el ratón *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* fue apareado con el ratón NesCre8 (Petersen et al., 2002) que expresa homocigóticamente la recombinasa Cre bajo el control del promotor Nestin. Nestin es conocida por ser una proteína que se expresa neuralmente durante el desarrollo embrionario pero que en edad adulta se expresa también un gran número de tejidos, incluyendo el tejido hematopoyético (<http://jaxmice.jax.org/research/cre/Nes/Nes-Cre.html>). De los híbridos resultantes Nes-

Cre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* confirmamos la eliminación del casete STOP mediante la actuación de la recombinasa Cre en el cerebro, bazo, timo y nódulos linfáticos (Fig. 20b).

Los ratones NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* fueron alimentados sin DOX desde el nacimiento y la inducibilidad de miR-21 fue testada por PCR cuantitativa usando un set específico de cebadores para detectar el miARN maduro (Figura 20C).

Se detectó alrededor de 10 veces expresión de miR-21 en ratones NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* sin tratar con DOX en comparación con los tratados DOX. Estos niveles son



**Figura 21 a–d**, Órganos hematopoyéticos en una ratón NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* representativo de 2.5 meses (izquierda) comparado con un ratón salvaje (derecha). a, Bazo, b, Vertebrae torácicas, c, Timo, d, Nódulos linfáticos. Se indica el peso de los órganos como referencia. e, Porcentaje de ratones que no muestran signos de adenopatía linfática y/o paraparesis (mediana=88 días). El valor de P se calculó usando el test log-rank (Mantel-Cox). f, g, Inmunotipo tumoral determinado por citometría de flujo en de células de bazo de un ratón NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* (g) comparados con un ratón salvaje (f). La población nativa del bazo ((B220<sup>-</sup> CD3<sup>+</sup>), (B220<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>)) ha sido sustituida por la población neoplásica (IgM<sup>-</sup>, CD3<sup>-</sup>, B220<sup>+</sup>). FITC, fluorescein isothiocyanate; PE, phycoerythrin.

comparables a los niveles de sobreexpresión encontrados previamente en diversas neoplasias humanas (Fulci et al., 2007) (Lawrie et al., 2007).

En ratones sin tratar con DOX no se observó evidencias macroscópicas (n=30) o histológicas (n=5) de tumores cerebrales hasta 4 meses de edad. Sin embargo, aproximadamente 2 meses tras la eliminación del tratamiento los ratones NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* desarrollaron síntomas clínicos característicos de patologías hematológicas (Morse et al., 2002), que incluían nódulos linfáticos inflamados (adenopatía linfática), debilidad de las extremidades traseras (paraparesis), postura jorobada y dificultades respiratorias. Tras realizar las necropsia de ratones enfermos NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* (n=30) se encontró diversas alteraciones en los órganos hematopoyéticos incluyendo esplenomegalia (crecimiento anormal del bazo), adenopatía linfática, extensión de medula ósea e hipertrofia tímica (Figura. 16a-d). El bazo se encontró frecuentemente aumentado (p=0.0003), alcanzando en algunos casos un peso 8 superior al normal (Fig. 21a). El timo, se observó, aunque menos frecuentemente, hipertrófico. La medula ósea se observó expandida especialmente en las vértebras lumbares y torácicas (Fig. 21b), comprimiendo la espina vertebral siendo la etiología de la paraparesis.

Con el fin de estudiar la penetración del fenotipo se estudiaron tres grupos de ratones: 48 ratones NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* tratados con DOX, 69 ratones NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* sin tratar con DOX y 30 ratones salvajes compañeros de camada. A los 3 meses, más de la mitad de los NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* sin tratar con DOX (que sobreexpresan miR-21) mostraron signos unívocos de linfoma, juzgados como adenopatía linfática o paraparesis (debilidad de los cuartos traseros) (Fig. 16e).

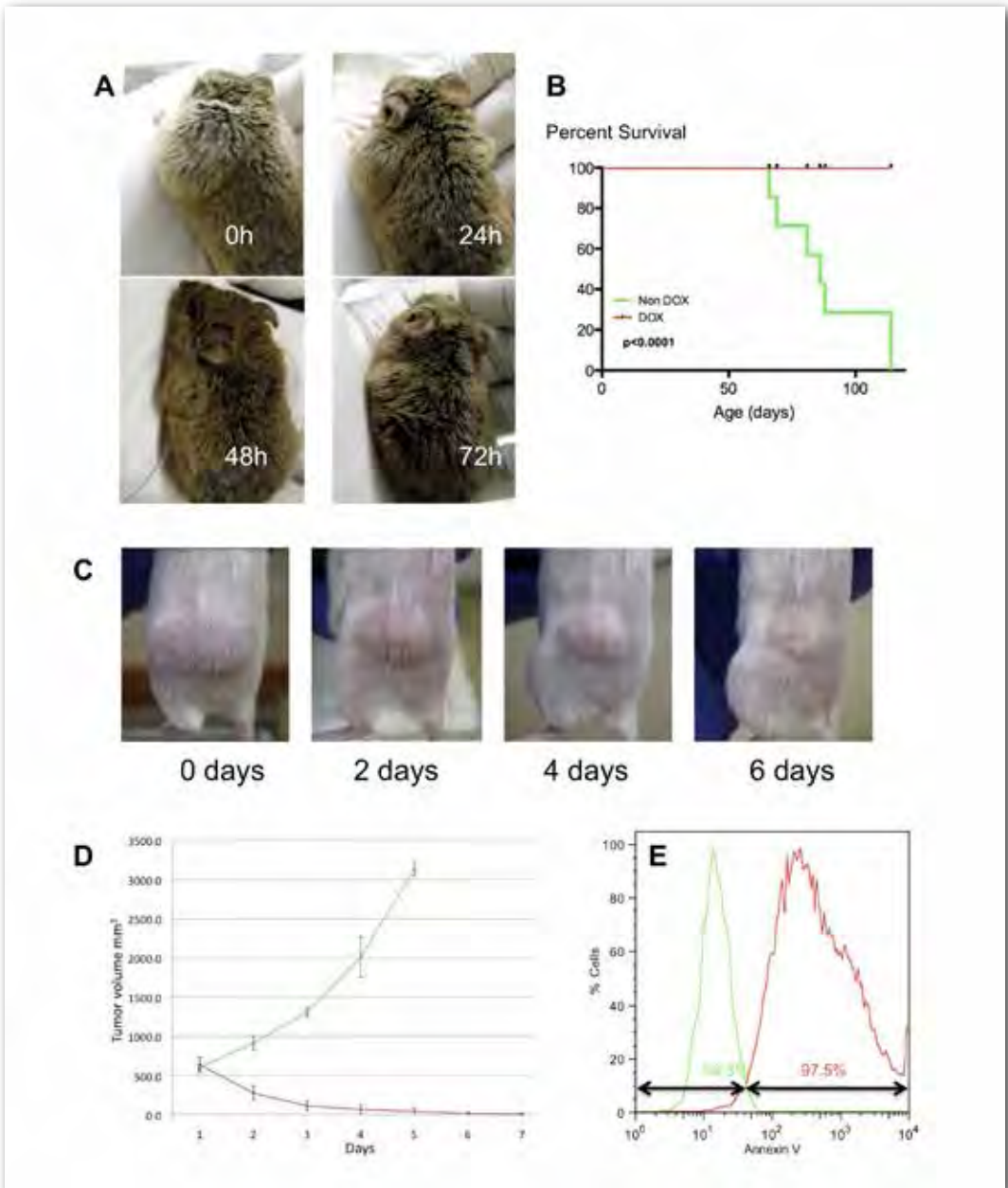
Ninguno de los ratones tratados con DOX (que bloquea la sobreexpresión de miR-21), ni los ratones salvajes compañeros de cama-

da desarrollaron signo alguno de patología hematológica (p<0.0001), lo que sugiere que la sobre-expresión de miR-21 es necesaria para producir la patología.

El bazo, timo y nódulos linfáticos de seis ratones enfermos NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* fueron extraídos y analizados por citometría de flujo en busca de antígenos de superficie para tipificar inmunológicamente los tumores desarrollados. Se encontró que los órganos hematopoyéticos analizados sufrieron una transformación de su población celular nativa a una población neoplásica con inmunotipo IgM-, CD3-, B220+ (Fig. 21f-g) que corresponde a la patología Pre-B LBL (Precursor B cell lymphoblastic lymphoma/leukemia) (Morse et al., 2002).

Para probar la malignidad de las células y su capacidad de invasiva, se extrajeron 5 tumores que fueron disgregados en suspensiones celulares. Cinco millones de células tumorales fueron inoculadas subcutáneamente en siete ratones inmunocomprometidos (NOD-SCID). Todos los ratones desarrollaron tumores sólidos subcutáneos en menos de 2.5 semanas confirmando la naturaleza maligna de las células (Fig. 22c). Como control 2 ratones fueron inoculados con células de bazo no patológico y ninguno de ellos desarrollaron tumores. Para determinar el papel de miR-21 en el mantenimiento tumoral y no sólo en la iniciación tumoral, se desactivó la sobre-expresión de miR-21 en ratones con tumores establecidos. Diecisiete ratones NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* con síntomas unívocos de linfoma (adenopatía linfática y paraparesis conspicuas) fueron tratados con DOX para eliminar la sobreexpresión de miR-21. Todos los ratones tratados se recuperaron de la adenopatía linfática tras 2-4 días en tratamiento y de la paraparesis tras 4-7 días en tratamiento. (Fig. 22a). De la misma forma esta regresión tumoral fue observada en tumores trasplantados a ratones inmunocomprometidos NOD-SCID, donde la regresión total se dio en una media de 7 días de tratamiento con DOX (Fig. 22c-e).





**Figura 22:** a, Remisión tumoral temporal de un ratón representativo NesCre8, mir-21LSL-Tetoff con adenopatía linfática axilar antes y después de inactivar la sobreexpresión de miR-21 mediante doxiciclina. b, Curva de supervivencia de ratones NesCre8, mir-21LSL-Tetoff que han desarrollado linfoma y han sido tratados o no con doxiciclina para inactivar la sobreexpresión de miR-21. P fue calculada utilizando el test log-rank (Mantel-Cox). c, Regresión de un tumor trasplantado a un ratón NOD-SCID tratado con DOX. d, Cambios en volumen de tumores trasplantados a ratones NOD-SCID tratados con dox (n=5, rojo) o sin tratar (n = 2, verde). e, Niveles de tinción con Anexina V en células tumorales de un ratón NOD-SCID tratados 4 días con DOX (red) comparado con ratones no tratados (verdes).

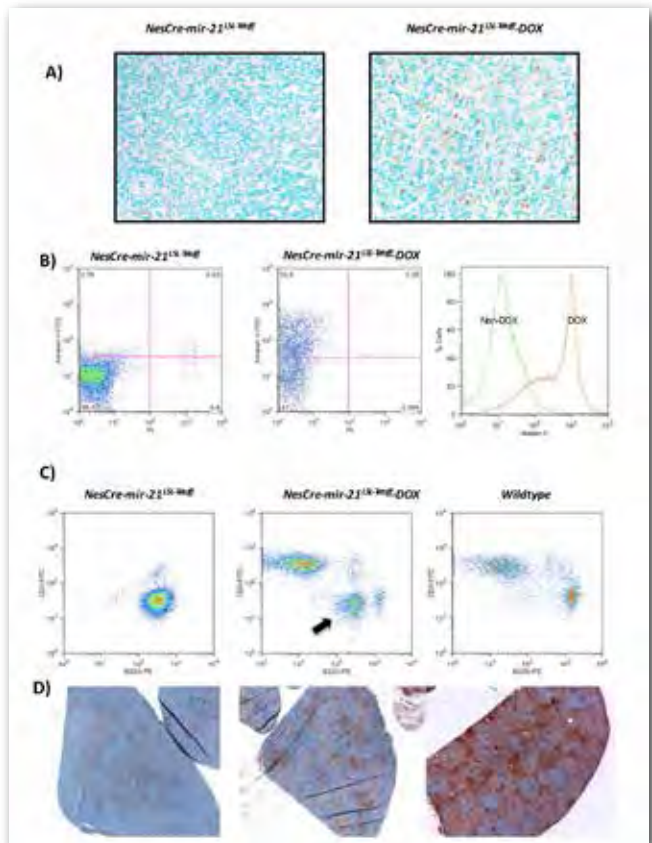
Estos resultados demuestran que miR-21 juega un papel importante en la iniciación y el mantenimiento del fenotipo tumoral. Así, si la sobreexpresión de miR-21 es retirada los tumores entran en rápida regresión, por lo que puede decirse que los tumores muestra adicción a miR-21.

La dinámica de la regresión tumoral fue observada mediante la citometría de flujo y 72 horas después de la activación de miR-21, los órganos hematopoyéticos mostraron una considerable reducción de las células malignas y se empieza a observar población de inmunotipo nativo ( $n=3$ ) (Fig. 23c).

Con el fin de evaluar el impacto clínico de la supresión de la sobreexpresión de miR-21 se estudió la supervivencia de un grupo de 20 ratones con un linfoma conspicuo. La sobre-expresión de miR-21 se detuvo en 10 ratones tratándoles con DOX inmediatamente después de la detección de la adenopatía linfática o la paraparesis. Todos los ratones tratados experimentaron regresión tumoral y permanecieron vivos a los tres meses de vida. Sin embargo, los ratones NesCre8, *mir-21<sup>LSL-Tetoff</sup>* en los cuales la sobreexpresión de miR-21 no fue parada murieron antes de los 3 meses de edad (Fig. 22b).

Debido a estudios previos *in vitro* que sugirieron que miR-21 era un factor antiapoptótico (Chan et al., 2005; Li et al., 2009; Seike et al., 2009) y dado la velocidad y magnitud de la regresión tumoral tras la administración de DOX se barajó como primer mecanismo de la regresión un incremento en la apoptosis. Para probar esta hipótesis seis ratones NesCre8, *mir-21LSL-Tetoff* con adenopatía linfática conspicua fueron tratados con DOX para detener la sobreexpresión de miR-21

y fueron sacrificados entre 2 y 3 días después del tratamiento para analizar sus tejidos. Se extrajeron el bazo y los nódulos linfáticos y se analizó su estado apoptótico utilizando el ensayo de Annexin V (sensible en las etapas iniciales de apoptosis) o de TUNEL (capaz de medir la fragmentación del ADN, presente en las etapas tardías de la apoptosis). Un incremento significativo de apoptosis mediante los



**Figure 23** a, Ensayo de fragmentación del *in situ* mediante TUNEL desarrollado en un ratón NesCre8, *mir-21LSL-Tetoff* tratado con doxycycline (derecha) en comparación con un ratón sin tratar NesCre8, *mir-21LSL-Tetoff* mouse (izquierda). b, Izquierda y Centro: Ensayos Annexin V-FITC en ratones sin tratar y tratados con DOX respectivamente). Derecha: células tumorales sin tratar (verde) muestran baja tinción con Annexin V en relación con los tratados (naranja). PI, propidium iodide. c, La población neoplásica de los nódulos linfáticos (señalado con la flecha) decrece después de 72 horas de tratamiento con DOX. d, Secciones histológicas que tiñen en azul la población linfóide del bazo (pulpa blanca) y en marrón (pulpa roja). Nótese la disminución de la población linfóide, en su mayoría tumoral, después de la administración de DOX (panel central) y la recuperación de la pulpa roja



dos métodos fue observado utilizando como controles ratones sin tratar o ratones salvajes (Fig. 23a-b). El papel de la apoptosis fue también estudiada en los tumores trasplantados obteniendo similares resultados (Fig. 22e).

Con el fin de estudiar la proliferación celular en tumores se analizó el marcador KI-67. Antes de la administración de DOX, el estado de proliferación celular en el bazo de ratones NesCre8, *mir-21*<sup>L<sup>SL</sup>-Tetoff</sup> estaba dramáticamente incrementado, especialmente en la pulpa blanca en comparación con ratones normales. Para estudiar el efecto de la supresión de la sobreexpresión de miR39 21, tres ratones NesCre8, *mir-21*<sup>L<sup>SL</sup>-Tetoff</sup> con linfoma fueron tratados con DOX durante tres días. Tras el tratamiento la población linfática del bazo mostró similares niveles de proliferación a las de ratones salvajes, sugiriendo que la proliferación celular se redujo tras la retirada de la sobreexpresión de miR-21. Estos experimentos indican que la regresión tumoral en nuestro modelo tumoral es debida a una combinación de apoptosis y de arresto proliferativo.

## Discusión y conclusiones

Este trabajo presenta el primer caso de ratón genéticamente modificado para miR-21, y se demuestra por primera vez la importancia en el desarrollo tumoral de este gen in vivo en todas las fases de desarrollo tumoral. Estos resultados demuestran que miR-21 es oncogén genuino y demuestra la importancia de este en las patologías hematológicas (Fulci et al., 2007) (Lawrie et al., 2007) (Jongen-Lavrencic et al., 2008) (Gibcus et al., 2009; Navarro et al., 2008)

Uno de los resultados más sorprendentes de nuestro modelo es la dependencia de miR-21 para el mantenimiento tumoral ya que cuando la sobreexpresión de miR-21 se inactiva los tumores entran en una rápida regresión. Es ampliamente aceptado en la actualidad que los tumores humanos se desarrollan a través de un proceso de múltiples etapas

secuenciales de acumulación de alteraciones genéticas o epigenéticas en genes supresores tumorales u oncogenes que promueven el crecimiento tumoral, su mantenimiento y desimanación (Hanahan and Weinberg, 2000). Es por lo tanto sorprendente que a pesar de poseer un múltiples aberraciones genómicas y de expresión génica en cáncer existen algunos modelos experimentales (incluyendo el nuestro) que parecen depender de un único oncogén (Felsher and Bishop, 1999; Huettnet et al., 2000; Weinstein and Joe, 2008) (Weinstein and Joe, 2006). Esta “adicción oncogénica” enfatiza la aparente dependencia de la expresión de uno o unos pocos oncogenes para el mantenimiento del fenotipo tumoral. Este hecho validaría la eficacia de la utilización de terapias dirigidas contra uno o unos pocos oncogenes importantes. Los resultados mostrados en este trabajo, muestran el primer caso de adicción oncogénica de un ARN un gen no codificante de proteína sentando las bases de la posible utilización terapéutica de los microARNs en un futuro cercano.

La adicción oncogénica de algunos tumores ha permitido el desarrollo exitoso de terapias dirigidas que inhiben profundamente el crecimiento tumoral de células cancerígenas y en algunos casos mejoran la supervivencia de los pacientes (Weinstein and Joe, 2006). Teniendo en cuenta la casi omnipresencia sobre-expresión de miR-21 en tumores humanos, nuestros resultados sugieren que la inhibición de miR-21 podría tener un valor terapéutico significativo.

Los resultados que de este trabajo se derivan, indican el **potencialidad farmacológico que puede tener el desarrollo de nuevos inhibidores de miR-21 como agentes terapéuticos para el tratamiento de neoplasias hematológicas.**

## Bibliografía

- Aravin, A.; Gaidatzis, D.; Pfeffer, S.; Lagos-Quintana, M.; Landgraf, P.; Iovino, N.; Morris, P.; Brownstein, M.J.; Kuramo-

- chi-Miyagawa, S.; Nakano, T. et al. (2006). *A novel class of small RNAs bind to MILI protein in mouse testes*. *Nature* 442, 203-207.
- Asangani, I.A.; Rasheed, S.A.; Nikolova, D.A.; Leupold, J.H.; Colburn, N.H.; Post, S. and Allgayer, H. (2007). *MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer*. *Oncogene*.
  - Asangani, I.A.; Rasheed, S.A.; Nikolova, D.A.; Leupold, J.H.; Colburn, N.H.; Post, S. and Allgayer, H. (2008). *MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer*. *Oncogene* 27, 2128-2136.
  - Bagga, S.; Bracht, J.; Hunter, S.; Massirer, K.; Holtz, J.; Eachus, R. and Pasquinelli, A.E. (2005). *Regulation by let-7 and lin-4 miRNAs results in target mRNA degradation*. *Cell* 122, 553-563.
  - Bartel, D.P. (2004). *MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function*. *Cell* 116, 281-297.
  - Benetti, R.; Gonzalo, S.; Jaco, I.; Munoz, P.; Gonzalez, S.; Schoeftner, S.; Murchison, E.; Andl, T.; Chen, T.; Klatt, P. et al. (2008). *A mammalian microRNA cluster controls DNA methylation and telomere recombination via Rbl2-dependent regulation of DNA methyltransferases*. *Nat Struct Mol Biol* 15, 268-279.
  - Berezikov, E.; van Tetering, G.; Verheul, M.; van de Belt, J.; van Laake, L.; Vos, J.; Verloop, R.; van de Wetering, M.; Guryev, V.; Takada, S. et al. (2006). *Many novel mammalian microRNA candidates identified by extensive cloning and RAKE analysis*. *Genome Res* 16, 1289-1298.
  - Bommer, G.T.; Gerin, I.; Feng, Y.; Kaczorowski, A.J.; Kuick, R.; Love, R.E.; Zhai, Y.; Giordano, T.J.; Qin, Z.S.; Moore, B.B. et al. (2007). *p53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes*. *Curr Biol* 17, 1298-1307.
  - Bullrich, F.; Fujii, H.; Calin, G.; Mabuchi, H.; Negrini, M.; Pekarsky, Y.; Rassenti, L.; Alder, H.; Reed, J.C.; Keating, M.J. et al. (2001). *Characterization of the 13q14 tumor suppressor locus in CLL: identification of ALTI, an alternative splice variant of the LEU2 gene*. *Cancer Res* 61, 6640-6648.
  - Cai, X.; Hagedorn, C.H. and Cullen, B.R. (2004). *Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs*. *RNA* 10, 1957-1966.
  - Calin, G.A.; Dumitru, C.D.; Shimizu, M.; Bichi, R.; Zupo, S.; Noch, E.; Aldler, H.; Rattan, S.; Keating, M.; Rai, K. et al. (2002). *Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 15524-15529.
  - Calin, G.A.; Ferracin, M.; Cimmino, A.; Di Leva, G.; Shimizu, M.; Wojcik, S.E.; Iorio, M.V.; Visone, R.; Sever, N.I.; Fabbri, M. et al. (2005). *A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia*. *N Engl J Med* 353, 1793-1801.
  - Calin, G.A.; Sevignani, C.; Dumitru, C.D.; Hyslop, T.; Noch, E.; Yendamuri, S.; Shimizu, M.; Rattan, S.; Bullrich, F.; Negrini, M. et al. (2004). *Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 2999-3004.
  - Chan, J.A.; Krichevsky, A.M. and Kosik, K.S. (2005). *MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells*. *Cancer Res* 65, 6029-6033.
  - Chan, S.P. and Slack, F.J. (2006). *microRNA-mediated silencing inside P-bodies*. *RNA Biol* 3, 97-100.
  - Chang, T.C.; Wentzel, E.A.; Kent, O.A.; Ramachandran, K.; Mullendore, M.; Lee, K.H.; Feldmann, G.; Yamakuchi, M.; Ferlito, M.; Lowenstein, C.J. et al. (2007). *Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis*. *Mol Cell* 26, 745-752.
  - Chang, T.C.; Yu, D.; Lee, Y.S.; Wentzel,

- E.A.; Arking, D.E.; West, K.M.; Dang, C.V.; Thomas-Tikhonenko, A. and Mendell, J.T. (2008). *Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis*. *Nat Genet* 40, 43-50.
- Chandrimada, T.P.; Gregory, R.I.; Kumaraswamy, E.; Norman, J.; Cooch, N.; Nishikura, K. and Shiekhattar, R. (2005). *TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing*. *Nature* 436, 740-744.
  - Cimmino, A.; Calin, G.A.; Fabbri, M.; Iorio, M.V.; Ferracin, M.; Shimizu, M.; Wojcik, S.E.; Aqeilan, R.I.; Zupo, S.; Dono, M. et al. (2005). *miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 13944-13949.
  - Clurman, B.E. and Hayward, W.S. (1989). *Multiple proto-oncogene activations in avian leukemia virus-induced lymphomas: evidence for stage-specific events*. *Mol Cell Biol* 9, 2657-2664.
  - Corney, D.C.; Flesken-Nikitin, A.; Godwin, A.K.; Wang, W. and Nikitin, A.Y. (2007). *MicroRNA-34b and MicroRNA-34c Are Targets of p53 and Cooperate in Control of Cell Proliferation and Adhesion-Independent Growth*. *Cancer Res* 67, 8433-8438.
  - Corsten, M.F.; Miranda, R.; Kasmieh, R.; Krichevsky, A.M.; Weissleder, R. and Shah, K. (2007). *MicroRNA-21 Knockdown Disrupts Glioma Growth In vivo and Displays Synergistic Cytotoxicity with Neural Precursor Cell Delivered S-TRAIL in Human Gliomas*. *Cancer Res* 67, 8994-9000.
  - Costinean, S.; Sandhu, S.K.; Pedersen, I.M.; Tili, E.; Trotta, R.; Perrotti, D.; Ciariello, D.; Neviani, P.; Harb, J.; Kauffman, L.R.; et al. (2009). *Ship and C/ebp{beta} are targeted by miR-155 in B cells of E{micro}-miR-155 transgenic mice*. *Blood*.
  - Costinean, S.; Zanesi, N.; Pekarsky, Y.; Tili, E.; Volinia, S.; Heerema, N. and Croce, C.M. (2006). *Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 7024-7029.
  - Denli, A.M.; Tops, B.B.; Plasterk, R.H.; Ketting, R.F. and Hannon, G.J. (2004). *Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex*. *Nature* 432, 231-235.
  - Dews, M.; Homayouni, A.; Yu, D.; Murphy, D.; Seignani, C.; Wentzel, E.; Furth, E.E.; Lee, W.M.; Enders, G.H.; Mendell, J.T. et al. (2006). *Augmentation of tumor angiogenesis by a Myc-activated microRNA cluster*. *Nat Genet* 38, 1060-1065.
  - Eis, P.S.; Tam, W.; Sun, L.; Chadburn, A.; Li, Z.; Gomez, M.F.; Lund, E. and Dahlberg, J.E. (2005). *Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 3627-3632.
  - Elmen, J.; Lindow, M.; Schutz, S.; Lawrence, M.; Petri, A.; Obad, S.; Lindholm, M.; Hedtjarn, M.; Hansen, H.F.; Berger, U. et al. (2008). *LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates*. *Nature* 452, 896-899.
  - Esquela-Kerscher, A. and Slack, F.J. (2006). *Oncomirs - microRNAs with a role in cancer*. *Nat Rev Cancer* 6, 259-269.
  - Esquela-Kerscher, A.; Trang, P.; Wiggins, J.F.; Patrawala, L.; Cheng, A.; Ford, L.; Weidhaas, J.B.; Brown, D.; Bader, A.G. and Slack, F.J. (2008). *The let-7 microRNA reduces tumor growth in mouse models of lung cancer*. *Cell Cycle* 7.
  - Felsher, D.W. and Bishop, J.M. (1999). *Reversible tumorigenesis by MYC in hematopoietic lineages*. *Mol Cell* 4, 199-207.
  - Frankel, L.B.; Christoffersen, N.R.; Jacobsen, A.; Lindow, M.; Krogh, A. and Lund, A.H. (2008). *Programmed Cell Death 4 (PDCD4) Is an Important Functional Target of the MicroRNA miR-21 in Breast Cancer Cells*. *J Biol Chem* 283, 1026-1033.
  - Fujita, S.; Ito, T.; Mizutani, T.; Minoguchi, S.; Yamamichi, N.; Sakurai, K. and Iba, H. (2008). *miR-21 Gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism*. *J Mol Biol* 378, 492-504.
  - Fulci, V.; Chiaretti, S.; Goldoni, M.; Azza- lin, G.; Carucci, N.; Tavolaro, S.; Castella-

- no, L.; Magrelli, A.; Citarella, F.; Messina, M. et al. (2007). *Quantitative technologies establish a novel microRNA profile of chronic lymphocytic leukemia*. *Blood* 109, 4944-4951.
- Gabriely, G.; Wurdinger, T.; Kesari, S.; Esau, C.C.; Burchard, J.; Linsley, P.S. and Krichevsky, A.M. (2008). *MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators*. *Mol Cell Biol* 28, 5369-5380.
  - Gibcus, J.H.; Tan, L.P.; Harms, G.; Schakel, R.N.; de Jong, D.; Blokzijl, T.; Moller, P.; Poppema, S.; Kroesen, B.J. and van den Berg, A. (2009). *Hodgkin lymphoma cell lines are characterized by a specific miRNA expression profile*. *Neoplasia* 11, 167-176.
  - Gironella, M.; Seux, M.; Xie, M.J.; Cano, C.; Tomasini, R.; Gommeaux, J.; Garcia, S.; Nowak, J.; Yeung, M.L.; Jeang, K.T. et al. (2007). *Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 16170-16175.
  - Gleave, M.E. and Monia, B.P. (2005). *Antisense therapy for cancer*. *Nat Rev Cancer* 5, 468-479.
  - Gottwein, E.; Mukherjee, N.; Sachse, C.; Frenzel, C.; Majoros, W.H.; Chi, J.T.; Braich, R.; Manoharan, M.; Soutschek, J.; Ohler, U. et al. (2007). *A viral microRNA functions as an orthologue of cellular miR-155*. *Nature* 450, 1096-1099.
  - Gregory, R.I.; Chendrimada, T.P.; Cooch, N. and Shiekhattar, R. (2005). *Human RISC couples microRNA biogenesis and post-transcriptional gene silencing*. *Cell* 123, 631-640.
  - Gregory, R.I. and Shiekhattar, R. (2005). *MicroRNA biogenesis and cancer*. *Cancer Res* 65, 3509-3512.
  - Griffiths-Jones, S.; Saini, H.K.; van Dongen, S. and Enright, A.J. (2008). *miRBase: tools for microRNA genomics*. *Nucleic Acids Res* 36, D154-158.
  - Grimm, D.; Streetz, K.L.; Jopling, C.L.; Storm, T.A.; Pandey, K.; Davis, C.R.; Marion, P.; Salazar, F. and Kay, M.A. (2006). *Fatality in mice due to oversaturation of cellular microRNA/short hairpin RNA pathways*. *Nature* 441, 537-541.
  - Grimson, A.; Farh, K.K.; Johnston, W.K.; Garrett-Engele, P.; Lim, L.P. and Bartel, D.P. (2007). *MicroRNA targeting specificity in mammals: determinants beyond seed pairing*. *Mol Cell* 27, 91-105.
  - Hammond, S.M. (2005). *Dicing and slicing: the core machinery of the RNA interference pathway*. *FEBS Lett* 579, 5822-5829.
  - Han, J.; Lee, Y.; Yeom, K.H.; Kim, Y.K.; Jin, H. and Kim, V.N. (2004). *The Drosophila-DGCR8 complex in primary microRNA processing*. *Genes Dev* 18, 3016-3027.
  - Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2000). *The hallmarks of cancer*. *Cell* 100, 57-70.
  - He, L.; He, X.; Lim, L.P.; de Stanchina, E.; Xuan, Z.; Liang, Y.; Xue, W.; Zender, L.; Magnus, J.; Ridzon, D. et al. (2007). *A microRNA component of the p53 tumour suppressor network*. *Nature* 447, 1130-1134.
  - He, L.; Thomson, J.M.; Hemann, M.T.; Hernando-Monge, E.; Mu, D.; Goodson, S.; Powers, S.; Cordon-Cardo, C.; Lowe, S.W.; Hannon, G.J. et al. (2005). *A microRNA polycistron as a potential human oncogene*. *Nature* 435, 828-833.
  - He, S.; Liu, C.; Skogerbo, G.; Zhao, H.; Wang, J.; Liu, T.; Bai, B.; Zhao, Y. and Chen, R. (2008). *NONCODE v2.0: decoding the non-coding*. *Nucleic Acids Res* 36, D170-172. <http://jaxmice.jax.org/research/cre/Nes/Nes-Cre.html>.
  - Huettner, C.S.; Zhang, P.; Van Etten, R.A. and Tenen, D.G. (2000). *Reversibility of acute B-cell leukaemia induced by BCR-ABL1*. *Nat Genet* 24, 57-60.
  - Hutvagner, G. and Zamore, P.D. (2002). *A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex*. *Science* 297, 2056-2060.
  - Iorio, M.V.; Ferracin, M.; Liu, C.G.; Veronese, A.; Spizzo, R.; Sabbioni, S.; Magri, E.; Pedriali, M.; Fabbri, M.; Campiglio, M. et al. (2005). *MicroRNA gene expression*

- deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 65, 7065-7070.
- John, B.; Enright, A.J.; Aravin, A.; Tuschl, T.; Sander, C. and Marks, D.S. (2004). *Human MicroRNA targets*. *PLoS Biol* 2, e363.
  - Johnson, C.D.; Esquela-Kerscher, A.; Stefani, G.; Byrom, M.; Kelnar, K.; Ovcharenko, D.; Wilson, M.; Wang, X.; Shelton, J.; Shi gara, J. et al. (2007). *The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in h man cells*. *Cancer Res* 67, 7713-7722.
  - Johnson, S.M.; Grosshans, H.; Shingara, J.; Byrom, M.; Jarvis, R.; Cheng, A.; Labourier, E.; Reinert, K.L.; Brown, D. and Slack, F.J. (2005). *RAS is regulated by the let-7 microRNA family*. *Cell* 120, 635-647.
  - Jongen-Lavrencic, M.; Sun, S.M.; Dijkstra, M.K.; Valk, P.J. and Lowenberg, B. (2008). *MicroRNA expression profiling in relation to the genetic heterogeneity of acute myeloid leukemia*. *Blood* 111, 5078-5085.
  - Kanellopoulou, C.; Muljo, S.A.; Kung, A.L.; Ganesan, S.; Drapkin, R.; Jenuwein, T.; Livingston, D.M. and Rajewsky, K. (2005). *Dicer-deficient mouse embryonic stem cells are defective in differentiation and centromeric silencing*. *Genes Dev* 19, 489-501.
  - Karube, Y.; Tanaka, H.; Osada, H.; Tomida, S.; Tatematsu, Y.; Yanagisawa, K.; Yatabe, Y.; Takamizawa, J.; Miyoshi, S.; Mitsudomi, T. et al. (2005). *Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients*. *Cancer Sci* 96, 111-115.
  - Kato, M. and Slack, F.J. (2008). *microRNAs: small molecules with big roles - C. elegans to human cancer*. *Biol Cell* 100, 71-81.
  - Ketting, R.F.; Fischer, S.E.; Bernstein, E.; Sijen, T.; Hannon, G.J. and Plasterk, R.H. (2001). *Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in C. elegans*. *Genes Dev* 15, 2654-2659.
  - Kluiver, J.; Poppema, S.; de Jong, D.; Blokzijl, T.; Harms, G.; Jacobs, S.; Kroesen, B.J. and van den Berg, A. (2005). *BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas*. *J Pathol* 207, 243-249.
  - Koesters, R.; Adams, V.; Betts, D.; Moos, R.; Schmid, M.; Siemann, A.; Hassam, S.; Weitz, S.; Lichter, P.; Heitz, P.U. et al. (1999). *Human eukaryotic initiation factor EIF2C1 gene: cDNA sequence, genomic organization, localization to chromosomal bands 1p34-p35, and expression*. *Genomics* 61, 210-218.
  - Kota, J.; Chivukula, R.R.; O'Donnell, K.A.; Wentzel, E.A.; Montgomery, C.L.; Hwang, H.W.; Chang, T.C.; Vivekanandan, P.; Toibenson, M.; Clark, K.R. et al. (2009). *Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model*. *Cell* 137, 1005-1017.
  - Krek, A.; Grun, D.; Poy, M.N.; Wolf, R.; Rosenberg, L.; Epstein, E.J.; MacMenamin, P.; da Piedade, I.; Gunsalus, K.C.; Stoffel, M. et al. (2005). *Combinatorial microRNA target predictions*. *Nat Genet* 37, 495-500.
  - Krichevsky, A.M. and Gabriely, G. (2009). *miR-21: a small multi-faceted RNA*. *J Cell Mol Med* 13, 39-53.
  - Krutzfeldt, J.; Rajewsky, N.; Braich, R.; Rajeev, K.G.; Tuschl, T.; Manoharan, M. and Stoffel, M. (2005). *Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'*. *Nature* 438, 685-689.
  - Kumar, M.S.; Erkeland, S.J.; Pester, R.E.; Chen, C.Y.; Ebert, M.S.; Sharp, P.A. and Jacks, T. (2008). *Suppression of non-small cell lung tumor development by the let-7 microRNA family*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 3903-3908.ç
  - Kumar, M.S.; Lu, J.; Mercer, K.L.; Golub, T.R. and Jacks, T. (2007). *Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis*. *Nat Genet* 39, 673-677.
  - Lagos-Quintana, M.; Rauhut, R.; Lendeckel, W. and Tuschl, T. (2001). *Identification of novel genes coding for small expressed RNAs*. *Science* 294, 853-858.
  - Lanford, R.E.; Hildebrandt-Eriksen, E.S.; Petri, A.; Persson, R.; Lindow, M.; Munk,



- M.E.; Kauppinen, S. and Orum, H. (2010). *Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection*. *Science* 327, 198-201.
- Lau, N.C.; Lim, L.P.; Weinstein, E.G. and Bartel, D.P. (2001). *An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in Caenorhabditis elegans*. *Science* 294, 858-862.
  - Lawrie, C.H.; Soneji, S.; Marafioti, T.; Cooper, C.D.; Palazzo, S.; Paterson, J.C.; Catttan, H.; Enver, T.; Mager, R.; Boultonwood, J. et al. (2007). *MicroRNA expression distinguishes between germinal center B cell-like and activated B cell-like subtypes of diffuse large B cell lymphoma*. *Int J Cancer* 121, 1156-1161.
  - Lee, R.C.; Feinbaum, R.L. and Ambros, V. (1993). *The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14*. *Cell* 75, 843-854.
  - Lee, Y.S. and Dutta, A. (2007). *The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene*. *Genes Dev* 21, 1025-1030.
  - Lewis, B.P.; Burge, C.B. and Bartel, D.P. (2005). *Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets*. *Cell* 120, 15-20.
  - Li, J.; Huang, H.; Sun, L.; Yang, M.; Pan, C.; Chen, W.; Wu, D.; Lin, Z.; Zeng, C.; Yao, Y. et al. (2009). *MiR-21 indicates poor prognosis in tongue squamous cell carcinomas as an apoptosis inhibitor*. *Clin Cancer Res* 15, 3998-4008.
  - Lim, L.P.; Lau, N.C.; Weinstein, E.G.; Abdelhakim, A.; Yekta, S.; Rhoades, M.W.; Burge, C.B. and Bartel, D.P. (2003). *The microRNAs of Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev* 17, 991-1008.
  - Liu, C.G.; Calin, G.A.; Meloon, B.; Gamliel, N.; Sevignani, C.; Ferracin, M.; Dumitru, C.D.; Shimizu, M.; Zupo, S.; Dono, M. et al. (2004). *An oligonucleotide microchip for genome-wide microRNA profiling in human and mouse tissues*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 9740-9744.
  - Liu, J.; Valencia-Sanchez, M.A.; Hannon, G.J. and Parker, R. (2005). *MicroRNA-dependent localization of targeted mRNAs to mammalian P-bodies*. *Nat Cell Biol* 7, 719-723.
  - Liu, X.; Sun, Y.; Guo, J.; Ma, H.; Li, J.; Dong, B.; Jin, G.; Zhang, J.; Wu, J.; Meng, L. et al. (2006). *Expression of hiwi gene in human gastric cancer was associated with proliferation of cancer cells*. *Int J Cancer* 118, 1922-1929.
  - Loffler, D.; Brocke-Heidrich, K.; Pfeifer, G.; Stocsits, C.; Hackermuller, J.; Kretzschmar, A.K.; Burger, R.; Gramatzki, M.; Blumert, C.; Bauer, K. et al. (2007). *Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer*. *Blood* 110, 1330-1333.
  - Lu, J.; Getz, G.; Miska, E.A.; Alvarez-Saavedra, E.; Lamb, J.; Peck, D.; Sweet-Cordero, A.; Ebert, B.L.; Mak, R.H.; Ferrando, A.A. et al. (2005). *MicroRNA expression profiles classify human cancers*. *Nature* 435, 834-838.
  - Lund, E.; Guttinger, S.; Calado, A.; Dahlberg, J.E. and Kutay, U. (2004). *Nuclear export of microRNA precursors*. *Science* 303, 95-98.
  - Mao, J.; Barrow, J.; McMahon, J.; Vaughan, J. and McMahon, A.P. (2005). *An ES cell system for rapid, spatial and temporal analysis of gene function in vitro and in vivo*. *Nucleic Acids Res* 33, e155.
  - Martínez, J.; Patkaniowska, A.; Urlaub, H.; Luhrmann, R. and Tuschl, T. (2002). *Singlestranded antisense siRNAs guide target RNA cleavage in RNAi*. *Cell* 110, 563-574.
  - Matranga, C.; Tomari, Y.; Shin, C.; Bartel, D.P. and Zamore, P.D. (2005). *Passenger-strand cleavage facilitates assembly of siRNA into Ago2-containing RNAi enzyme complexes*. *Cell* 123, 607-620.
  - Mayr, C.; Hemann, M.T. and Bartel, D.P. (2007). *Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation*. *Science* 315, 1576-1579.

- Medina, P.P.; Nolde, M. and Slack, F.J. (2010). *OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma*. Nature 467, 86-90.
- Medina, P.P. and Slack, F.J. (2008). *microRNAs and cancer: an overview*. Cell Cycle 7, 2485-2492.
- Meng, F.; Henson, R.; Wehbe-Janek, H.; Ghoshal, K.; Jacob, S.T. and Patel, T. (2007). *MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer*. Gastroenterology 133, 647-658.
- Morse, H.C.; 3rd, Anver, M.R.; Fredrickson, T.N.; Haines, D.C.; Harris, A.W.; Harris, N.L.; Jaffe, E.S.; Kogan, S.C.; MacLennan, I.C.; Pattengale, P.K. et al. (2002). *Bethesda proposals for classification of lymphoid neoplasms in mice*. Blood 100, 246-258.
- Murchison, E.P.; Partridge, J.F.; Tam, O.H.; Cheloufi, S. and Hannon, G.J. (2005). *Characterization of Dicer-deficient murine embryonic stem cells*. Proc Natl Acad Sci U S A 102, 12135-12140.
- Navarro, A.; Gaya, A.; Martinez, A.; Urbano-Ispizua, A.; Pons, A.; Balague, O.; Gel, B.; Abrisqueta, P.; Lopez-Guillermo, A.; Artells, R. et al. (2008). *MicroRNA expression profiling in classic Hodgkin lymphoma*. Blood 111, 2825-2832.
- O'Donnell, K.A.; Wentzel, E.A.; Zeller, K.I.; Dang, C.V. and Mendell, J.T. (2005). *c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression*. Nature 435, 839-843.
- Olsen, P.H. and Ambros, V. (1999). *The lin-4 regulatory RNA controls developmental timing in Caenorhabditis elegans by blocking LIN-14 protein synthesis after the initiation of translation*. Dev Biol 216, 671-680.
- Ota, A.; Tagawa, H.; Karnan, S.; Tsuzuki, S.; Karpas, A.; Kira, S.; Yoshida, Y. and Seto, M. (2004). *Identification and characterization of a novel gene, C13orf25, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant lymphoma*. Cancer Res 64, 3087-3095.
- Pang, K.C.; Stephen, S.; Dinger, M.E.; Engstrom, P.G.; Lenhard, B. and Mattick, J.S. (2007). *RNAdb 2.0—an expanded database of mammalian non-coding RNAs*. Nucleic Acids Res 35, D178-182.
- Pasquinelli, A.E.; Reinhart, B.J.; Slack, F.; Martindale, M.Q.; Kuroda, M.I.; Maller, B.; Hayward, D.C.; Ball, E.E.; Degnan, B.; Mller, P. et al. (2000). *Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA*. Nature 408, 86-89.
- Peng, H.Q.; Hogg, D.; Malkin, D.; Bailey, D.; Gallie, B.L.; Bulbul, M.; Jewett, M.; Buchanan, J. and Goss, P.E. (1993). *Mutations of the p53 gene do not occur in testis cancer*. Cancer Res 53, 3574-3578.
- Petersen, P.H.; Zou, K.; Hwang, J.K.; Jan, Y.N. and Zhong, W. (2002). *Progenitor cell maintenance requires numb and numblike during mouse neurogenesis*. Nature 419, 929-934.
- Pillai, R.S.; Bhattacharyya, S.N.; Artus, C.G.; Zoller, T.; Cougot, N.; Basyuk, E.; Bertrand, E. and Filipowicz, W. (2005). *Inhibition of translational initiation by Let-7 MicroRNA in human cells*. Science 309, 1573-1576.
- Pillai, R.S.; Bhattacharyya, S.N. and Filipowicz, W. (2007). *Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms?* Trends Cell Biol 17, 118-126.
- Qiao, D.; Zeeman, A.M.; Deng, W.; Looijenga, L.H. and Lin, H. (2002). *Molecular characterization of hiwi, a human member of the piwi gene family whose overexpression is correlated to seminomas*. Oncogene 21, 3988-3999.
- Rand, T.A.; Petersen, S.; Du, F. and Wang, X. (2005). *Argonaute2 cleaves the anti-guide strand of siRNA during RISC activation*. Cell 123, 621-629.
- Reinhart, B.J.; Slack, F.J.; Basson, M.; Pasquinelli, A.E.; Bettinger, J.C.; Rougvie, A.E.; Horvitz, H.R. and Ruvkun, G. (2000). *The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans*. Nature 403, 901-906.



- Rodríguez, A.; Griffiths-Jones, S.; Ashurst, J.L. and Bradley, A. (2004). *Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units*. *Genome Res* 14, 1902-1910.
- Rodríguez, A.; Vigorito, E.; Clare, S.; Warren, M.V.; Couttet, P.; Soond, D.R.; van Dongen, S.; Grocock, R.J.; Das, P.P.; Miska, E.A. et al. (2007). *Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function*. *Science* 316, 608-611.
- Roldo, C.; Missiaglia, E.; Hagan, J.P.; Falconi, M.; Capelli, P.; Bersani, S.; Calin, G.A.; Volinia, S.; Liu, C.G.; Scarpa, A. et al. (2006). *MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior*. *J Clin Oncol* 24, 4677-4684.
- Rosenfeld, N.; Aharonov, R.; Meiri, E.; Rosenwald, S.; Spector, Y.; Zepeniuk, M.; Benjamin, H.; Shabes, N.; Tabak, S.; Levy, A. et al. (2008). *MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin*. *Nat Biotechnol* 26, 462-469.
- Sampson, V.B.; Rong, N.H.; Han, J.; Yang, Q.; Aris, V.; Soteropoulos, P.; Petrelli, N.J.; Dunn, S.P. and Krueger, L.J. (2007). *MicroRNA let-7a down-regulates MYC and reverts MYC-induced growth in Burkitt lymphoma cells*. *Cancer Res* 67, 9762-9770.
- Schetter, A.J.; Leung, S.Y.; Sohn, J.J.; Zanetti, K.A.; Bowman, E.D.; Yanaihara, N.; Yuen, S.T.; Chan, T.L.; Kwong, D.L.; Au, G.K. et al. (2008). *MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma*. *Jama* 299, 425-436.
- Schwarz, D.S.; Hutvagner, G.; Du, T.; Xu, Z.; Aronin, N. and Zamore, P.D. (2003). *Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex*. *Cell* 115, 199-208.
- Seike, M.; Goto, A.; Okano, T.; Bowman, E.D.; Schetter, A.J.; Horikawa, I.; Mathe, E.A.; Jen, J.; Yang, P.; Sugimura, H. et al. (2009). *MiR-21 is an EGFR-regulated antiapoptotic factor in lung cancer in never-smokers*. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Shell, S.; Park, S.M.; Radjabi, A.R.; Schickel, R.; Kistner, E.O.; Jewell, D.A.; Feig, C.; Lengyel, E. and Peter, M.E. (2007). *Let-7 expression defines two differentiation stages of cancer*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 11400-11405.
- Si, M.L.; Zhu, S.; Wu, H.; Lu, Z.; Wu, F. and Mo, Y.Y. (2007). *miR-21-mediated tumor growth*. *Oncogene* 26, 2799-2803.
- Sinkkonen, L.; Hagenschmidt, T.; Berninger, P.; Gaidatzis, D.; Mohn, F.; Artur-Revel, C.G.; Zavolan, M.; Svoboda, P. and Filipowicz, W. (2008). *MicroRNAs control de novo DNA methylation through regulation of transcriptional repressors in mouse embryonic stem cells*. *Nat Struct Mol Biol* 15, 259-267.
- Stadler, B.M. and Ruohola-Baker, H. (2008). *Small RNAs: keeping stem cells in line*. *Cell* 132, 563-566.
- Stark, A.; Brennecke, J.; Bushati, N.; Russell, R.B. and Cohen, S.M. (2005). *Animal MicroRNAs confer robustness to gene expression and have a significant impact on 3'UTR evolution*. *Cell* 123, 1133-1146.
- Stefani, G. and Slack, F.J. (2008). *Small non-coding RNAs in animal development*. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9, 219-230.
- Sylvestre, Y.; De Guire, V.; Querido, E.; Mukhopadhyay, U.K.; Bourdeau, V.; Major, F.; Ferbeyre, G. and Chartrand, P. (2007). *An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop*. *J Biol Chem* 282, 2135-2143.
- Takamizawa, J.; Konishi, H.; Yanagisawa, K.; Tomida, S.; Osada, H.; Endoh, H.; Harano, T.; Yatabe, Y.; Nagino, M.; Nimura, Y. et al. (2004). *Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival*. *Cancer Res* 64, 3753-3756.
- Talotta, F.; Cimmino, A.; Matarazzo, M.R.; Casalino, L.; De Vita, G.; D'Esposito, M.; Di Lauro, R. and Verde, P. (2009). *An autoregulatory loop mediated by miR-21 and PDCD4 controls the AP-1 activity in RAS transformation*. *Oncogene* 28, 73-84.
- Tam, W.; Ben-Yehuda, D. and Hayward, W.S. (1997). *bic, a novel gene activated by*

- proviral insertions in avian leukosis virus-induced lymphomas, is likely to function through its noncoding RNA. *Mol Cell Biol* 17, 1490-1502.
- Tang, G.; Reinhart, B.J.; Bartel, D.P. and Zamore, P.D. (2003). A biochemical framework for RNA silencing in plants. *Genes Dev* 17, 49-63.
  - Tarasov, V.; Jung, P.; Verdoodt, B.; Loddygin, D.; Epanchintsev, A.; Menssen, A.; Meister, G. and Hermeking, H. (2007). Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest. *Cell Cycle* 6, 1586-1593.
  - Taubert, H.; Greither, T.; Kaushal, D.; Wurl, P.; Bache, M.; Bartel, F.; Kehlen, A.; Lautenschlager, C.; Harris, L.; Kraemer, K. et al. (2007). Expression of the stem cell self-renewal gene *Hiwi* and risk of tumour-related death in patients with soft-tissue sarcoma. *Oncogene* 26, 1098-1100.
  - Tavazoie, S.F.; Alarcon, C.; Oskarsson, T.; Padua, D.; Wang, Q.; Bos, P.D.; Gerald, W.L. and Massague, J. (2008). Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 451, 147-152.
  - Tazawa, H.; Tsuchiya, N.; Izumiya, M.; and Nakagama, H. (2007). Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 15472-15477.
  - Thai, T.H.; Calado, D.P.; Casola, S.; Ansel, K.M.; Xiao, C.; Xue, Y.; Murphy, A.; Frendewey, D.; Valenzuela, D.; Kutok, J.L. et al. (2007). Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science* 316, 604-608.
  - Thomson, J.M.; Newman, M.; Parker, J.S.; Morin-Kensicki, E.M.; Wright, T.; and Hammond, S.M. (2006). Extensive post-transcriptional regulation of microRNAs and its implications for cancer. *Genes Dev* 20, 2202-2207.
  - Trang\* & Medina\*, P.P.; Wiggins, J.F.; Ruffino, L.; Kelnar, K.; Omotola, M.; Homer, R.; Brown, D.; Bader, A.G.; Weidhaas, J.B. and Slack, F.J. (2010). Regression of murine lung tumors by the let-7 microRNA. *Oncogene* 29, 1580-1587.
  - Vigorito, E.; Perks, K.L.; Abreu-Goodger, C.; Bunting, S.; Xiang, Z.; Kohlhaas, S.; Das, P.P.; Miska, E.A.; Rodríguez, A.; Bradley, A. et al. (2007). microRNA-155 Regulates the Generation of Immunoglobulin Class-Switched Plasma Cells. *Immunity* 27, 847-859.
  - Viswanathan, S.R.; Daley, G.Q. and Gregory, R.I. (2008). Selective blockade of microRNA processing by Lin28. *Science* 320, 97-100.
  - Volinia, S.; Calin, G.A.; Liu, C.G.; Ambs, S.; Cimmino, A.; Petrocca, F.; Visone, R.; Iorio, M.; Roldo, C.; Ferracin, M. et al. (2006). A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 2257-2261.
  - Voorhoeve, P.M.; le Sage, C.; Schrier, M.; Gillis, A.J.; Stoop, H.; Nagel, R.; Liu, Y.P.; van Duijse, J.; Drost, J.; Griekspoor, A. et al. (2006). A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. *Cell* 124, 1169-1181.
  - Voorhoeve, P.M.; le Sage, C.; Schrier, M.; Gillis, A.J.; Stoop, H.; Nagel, R.; Liu, Y.P.; van Duijse, J.; Drost, J.; Griekspoor, A. et al. (2007). A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. *Adv Exp Med Biol* 604, 17-46.
  - Wang, Y.; Medvid, R.; Melton, C.; Jaenisch, R. and Blelloch, R. (2007). *DGCR8* is essential for microRNA biogenesis and silencing of embryonic stem cell self-renewal. *Nat Genet* 39, 380-385.
  - Weinstein, I.B. and Joe, A. (2008). *Oncogene addiction*. *Cancer Res* 68, 3077-3080; discussion 3080.
  - Weinstein, I.B. and Joe, A.K. (2006). *Mechanisms of disease: Oncogene addiction—a rationale for molecular targeting in cancer therapy*. *Nat Clin Pract Oncol* 3, 448-457.

- Welch, C.; Chen, Y. and Stallings, R.L. (2007). *MicroRNA-34a functions as a potential tumor suppressor by inducing apoptosis in neuroblastoma cells*. *Oncogene* 26, 5017-5022.
- Wightman, B.; Ha, I. and Ruvkun, G. (1993). *Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in C. elegans*. *Cell* 75, 855-862.
- Woods, K.; Thomson, J.M. and Hammond, S.M. (2007). *Direct regulation of an oncogenic micro-RNA cluster by E2F transcription factors*. *J Biol Chem* 282, 2130-2134.
- Yan, L.X.; Huang, X.F.; Shao, Q.; Huang, M.Y.; Deng, L.; Wu, Q.L.; Zeng, Y.X. and Shao, J.Y. (2008). *MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis*. *RNA* 14, 2348-2360.
- Yanaihara, N.; Caplen, N.; Bowman, E.; Seike, M.; Kumamoto, K.; Yi, M.; Stephens, R.M.; Okamoto, Av.; Yokota, J.; Tanaka, T. et al. (2006). *Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis*. *Cancer Cell* 9, 189-198.
- Yekta, S.; Shih, I.H. and Bartel, D.P. (2004). *MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA*. *Science* 304, 594-596.
- Yi, R.; Qin, Y.; Macara, I.G. and Cullen, B.R. (2003). *Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs*. *Genes Dev* 17, 3011-3016.
- Yu, F.; Yao, H.; Zhu, P.; Zhang, X.; Pan, Q.; Gong, C.; Huang, Y.; Hu, X.; Su, F.; Lieberman, J. et al. (2007). *let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells*. *Cell* 131, 1109-1123.
- Yu, S.L.; Chen, H.Y.; Chang, G.C.; Chen, C.Y.; Chen, H.W.; Singh, S.; Cheng, C.L.; Yu, C.J.; Lee, Y.C.; Chen, H.S. et al. (2008). *MicroRNA Signature Predicts Survival and Relapse in Lung Cancer*. *Cancer Cell* 13, 48-57.
- Zambrowicz, B.P.; Imamoto, A.; Fiering, S.; Herzenberg, L.A.; Kerr, W.G. and Soriano, P. (1997). *Disruption of overlapping transcripts in the ROSA beta geo 26 gene trap strain leads to widespread expression of beta-galactosidase in mouse embryos and hematopoietic cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 3789-3794.
- Zeng, Y. (2006). *Principles of micro-RNA production and maturation*. *Oncogene* 25, 6156-6162.
- Zhang, T.; Nie, K. and Tam, W. (2008). *BIC is processed efficiently to microRNA-155 in Burkitt lymphoma cells*. *Leukemia*.
- Zhu, S.; Si, M.L.; Wu, H. and Mo, Y.Y. (2007). *MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1)*. *J Biol Chem* 282, 14328-14336.
- Zhu, S.; Wu, H.; Wu, F.; Nie, D.; Sheng, S. and Mo, Y.Y. (2008). *MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis*. *Cell Res* 18, 350-359.



# Potencialidad de la fibrina de seda como scaffold para reparación y regeneración pulpar

✿ **María Pilar Pecci Lloret y colaboradores** ✿

'Premio Dres. Manuel Serrano Martínez y Carlos García Ballesta del Iltre. Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de la Región de Murcia'

## 1. Introducción

Las células madre (CM) son células indiferenciadas que presentan alta capacidad clonogénica, de autorenovación y pueden diferenciarse en múltiples linajes celulares, incluyendo osteoblastos, adipocitos, condrocitos. (Moraleda JM et al. 2006, Bianco et al. 2001).

Existen diferentes tipos de células madre (CM), dependiendo de su origen, grado de diferenciación o tejido en el que se encuentren:

- Células madre totipotentes: son capaces de generar 200 tipos de tejido humano además de tejidos extraembrionarios.
- Células madre pluripotentes: pueden generar cualquier estirpe del embrión, aunque no extraembrionaria.
- Células madre multipotentes: sólo pueden generar un subconjunto de tipos celulares.
- Células madre oligopotentes: cuando el subconjunto de tipos celulares que pueden generar es más reducido.
- Células madre unipotentes: si sólo generan un tipo celular.

Existen células madre dentro de boca en diversas localizaciones: ligamento periodontal (PDLSCs), folículo dental (DFSCs), papila apical (SCAP), tejido gingival (GMSC), tejido



D<sup>a</sup>. María Pilar Pecci Lloret recibiendo el diploma correspondiente al premio Dres. Manuel Serrano Martínez y Carlos García Ballesta del Iltre. Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de la Región de Murcia

inflamatorio periapical procedente de infecciones odontógenas (PL-MSC), lámina propia mucosa oral (OMLP-PCs), médula ósea de mandíbula (OMSCs), pulpa dental (DPSCs) y dientes deciduos (SHED)(Moraleda JM et al. 2006).

### 1.1 Células madre procedentes de dientes deciduos

Los dientes deciduos son conocidos coloquialmente como dientes de leche. A los seis meses de vida comienza la erupción y se cambian de los 6 a los 13 años. Los restos de la corona exfoliada contienen te-

jido conectivo, vasos sanguíneos y odontoblastos. Miura y cols. fueron los primeros en identificar en 2003 las células madre procedentes de dientes deciduos (SHED) (Miura M et al. 2003). Las células madre de la pulpa a partir de dientes deciduos (SHED) presentan una mayor plasticidad que las de la pulpa de los dientes permanentes; se diferencian de las DPSCs por su alta capacidad de proliferación, aumentando el número de población celular en el doble, así como la habilidad de formar “colonias celulares”. Presentan diferentes marcadores de superficie como el CD13, CD29, CD44, CD56, CD73, CD90, CD105, CD146 y CD166 y fueron negativos para: CD14, CD34, CD45 y HLA-DR. Son capaces de diferenciarse hacia un linaje odontogénico, osteoblástico, adiposo, neural, miogénico y condrogénico. (Zavan y Bressan 2016, Miura M et al. 2003).

Se ha comprobado que in vivo son capaces de formar hueso, regenerar dentina y producir tejido pulpar, lo que sugiere podrían ser una buena fuente celular para generación de hueso orofacial y tejido pulpar. En otros estudios in vivo se vio que eran capaces de regenerar con eficacia la pérdida de tejido duro y tejido blando provocado por la periodontitis. A su vez in vivo se ha comprobado que producen tejido dentinario y son capaces de restaurar los defectos de la cámara pulpar. (Miura M et al. 2003, Zavan y Bressan 2016)

## 1.2 Fibroína

Investigaciones realizadas en los años 80 ayudaron a descubrir que el Bombyx mori, conocido coloquialmente como gusano de seda, era capaz de generar una serie de productos naturales: seda del capullo y la crisálida de su interior. La seda está compuesta por sericina y fibroína, la cual presenta una importante aplicación como biomaterial. (Chiarini et al. 2003).

La fibroína es una proteína de carácter fibroso, la cual forma un polímero lineal

que constituye el núcleo de la fibra y supone el 70% del peso del capullo. La fibra de fibroína está recubierta exteriormente por otra proteína llamada sericina, que presenta una conformación globular y propiedades adhesivas, siendo ésta la que permite que se conforme en forma de estructura sólida, hueca y resistente mecánicamente. (Chiarini et al. 2003).

## 1.3 Reparación

Cuando tenemos una caries muy extensa con la pulpa afectada pero vital y no hay pérdida de función, está indicado realizar una protección pulpar para intentar mantener la vitalidad del diente. Si hay buenas condiciones se pueden conseguir buenos resultados y motiva a los clínicos a mantener la vitalidad pulpar el mayor tiempo posible por las ventajas que proporciona prolongar la vitalidad de esta. (Stéphane RJ et al. 2014).

Se debe diferenciar entre la regeneración del complejo dentino-pulpar y la reparación de la pulpa dental. Cuando se realiza reparación, no se va a crear dentina nueva, sin embargo encontramos un tejido similar a la dentina secundaria, pero no es realmente el mismo, ya que no forma una continuidad con la dentina preexistente. Aunque, debido a la falta de verdaderos marcadores moleculares específicos de los tejidos recién secretados, una nueva generación de células se está denominando con el término “similares a” (por ejemplo: células similares a odontoblastos). De esta forma podemos diferenciar entre tejido normal y tejido reparado. (Daltoé et al. 2014).

En el momento que se realiza un recubrimiento pulpar directo, la certeza del tipo de estructura y ultraestructura del tejido remineralizado producido que ha sido creado es incierta, por lo que sería prudente llamar a esta cicatrización producida terapéuticamente como reparación en lugar de regeneración. (Stéphane RJ et al. 2014) (Daltoé et al. 2014).

## 1.4 Regeneración

Actualmente, cuando la pulpa tiene mucha inflamación o está necrótica es imposible mantenerla, es entonces cuando el odontólogo debe realizar una pulpectomía para desinfectar el sistema de conductos y proporcionar a las raíces una obturación que evite una nueva contaminación bacteriana. Aunque las técnicas de tratamiento de conductos actuales proporcionan resultados fiables, parece que la formación de pulpa o tejido conectivo dentro de las raíces podría ser una alternativa más eficaz que el tratamiento endodóntico, ya que se conseguiría mantener la vitalidad del tejido. La presencia de pulpa vital en cualquier diente es preferible biológicamente en comparación con un material de relleno, ya que podría mantener la respuesta inmune ante una agresión y regenerar cualquier dentina que fuera necesaria. (Zheng et al. 2012).

A su vez, existen procesos de regeneración en casos en los que no hay infección de la pulpa, más concretamente cuando se ha producido una avulsión del diente, una luxación intrusiva o una luxación extrusiva, donde los dientes se monitorizan para ver si se produce una revascularización espontánea, controlando de esta forma mediante una intervención mínimamente invasiva, que el diente no se vuelva necrótico. El pronóstico de revascularización y formación de la raíz en estos casos varía de un 33% a un 100%. (Andreasen et al. 1995).

## 1.5 Scaffolds o andamios tridimensionales para regeneración pulpar

Los andamios tridimensionales o “scaffolds” surgen para favorecer la regeneración de un tejido u órgano específico, sin embargo, comparten características comunes, tales como permitir la unión de células, la difusión de nutrientes y oxígeno, ser biodegradables, y tener pro-

iedades físicas parecidas a las del tejido/órgano que va a ser regenerado. Además, los scaffolds pueden ser funcionalizados por las condiciones que mejoran la unión celular y la supervivencia, así como proporcionar señales morfogénicas que complementan las que vienen desde el organismo y activar la orientación de la diferenciación de células madre. (Mandal et al. 2012, Yang et al. 2015). Debido a esto, existe una continua búsqueda para encontrar el scaffold ideal que mejore la reparación y/o regeneración de tejidos.

## 2. Objetivos

Objetivo general: Comprobar la biocompatibilidad de un scaffold 3D de fibroína de seda con células procedentes de pulpa dental de dientes deciduos. Objetivos específicos:

- Extracción y aislamiento de células madre de pulpa dental de dientes deciduos.
- Obtención de un scaffold de origen natural de fibroína del gusano de seda.
- Estudio mediante microscopía de barrido de la adhesión y proliferación de células madre procedentes de pulpa dental de dientes deciduos sobre un scaffold de fibroína.
- Verificar la correcta proliferación de células SHED sobre un scaffold de fibroína de seda.
- Comprobar mediante citometría de flujo la viabilidad celular de las SHED.

## 3. Material y métodos

### 3.1 Aislamiento celular

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Murcia. Los donantes firmaron un consentimiento informado. Se recogieron dientes deciduos sin afectación pulpar. Para asegurar el anonimato de los donantes no se llevó a cabo la identificación de los dientes recogidos.

Inmediatamente tras la extracción, los dientes recogidos se depositaron en tubos (FALCON) de 50ml con 25 ml de medio



de cultivo celular, que constaba de: Minimum Essential Medium Eagle, mezcla de antibióticos (100 unidades/ml de penicilina y 100  $\mu\text{g/ml}$  de estreptomina; SIGMA) y antifúngicos (250 unidades/ml de anfotericina; SIGMA).

Las muestras se conservaron entre 4°C y 8°C durante un máximo de 72 horas desde la extracción hasta poder ser procesadas.

### 3.1.1 Extracción pulpa dental humana (hDP):

Se trabajó en condiciones de esterilidad en una cabina de seguridad biológica vertical tipo II con filtro HEPA (Telstar). Los dientes recogidos se colocaron en una placa de Petri que contenía PBS estéril (tampón fosfato salino 0.1 M, pH 7.4) y una mezcla de antibióticos (100 unidades/ml de penicilina y 100  $\mu\text{g/ml}$  de estreptomina; SIGMA) y antifúngicos (250 unidades/ml de anfotericina B; SIGMA). Para obtener la pulpa dental el diente se seccionó transversalmente con la ayuda de limas manuales y tiranervios se obtuvo el tejido pulpar. La pulpa dental (junto con el PBS) se traspasó por separado a un tubo (Falcon) donde se centrifugó durante 10 minutos a 1000 rpm. Se desechó el sobrenadante y se procedió a realizar la disgregación enzimática y mecánica.

### 3.1.2 Disgregación enzimática:

El precipitado celular fue sometido a una disgregación enzimática utilizando una solución de proteasas: Colagenasa tipo I (3mg/ml; Worthington Biochem) y dispasa (4mg/ml; GIBCO) durante 1 hora a 37°C. Las proteasas se inactivaron añadiendo un volumen igual o mayor de medio de cultivo celular MEM muy frío. Se centrifugó

durante 10 minutos a 1000 rpm. Tras desechar el sobrenadante, se resuspendió el precipitado celular en medio de cultivo celular MEM con anfotericina (250 unidades/ml). Se centrifugó durante 10 minutos a 1000 rpm. Tras desechar el sobrenadante, se añadió medio de cultivo celular MEM con anfotericina (250 unidades/ml).

### 3.1.3 Disgregación mecánica:

Con el fin de quitar los trozos más grandes de tejido remanente, se recogieron las células del tubo con una pipeta Pasteur y se depositaron sobre una malla estéril de 70 $\mu\text{m}$  (Falcon, BD), donde se tamizaron a través de la malla añadiéndose medio de cultivo MEM. La solución resultante se centrifugó durante 10 minutos a 1000 rpm. Posteriormente, se desechó el sobrenadante y se añadió medio de cultivo celular MEM en el que se resuspendieron las células.

## 3.2 Recuento y estimación de la viabilidad celular

Antes de cultivar las células obtenidas, se hizo un recuento y estimación de la viabilidad celular mediante la utilización de la cámara de Neubauer o hemocitómetro y azul tripán. Este método se basa en el principio que las células vivas (viables) cuya membrana citoplasmática está intacta, no permite la entrada del colorante (azul tripán), permaneciendo refringentes. Mientras que las células muertas (no viables), debido a que su membrana citoplasmática se encuentra rota, permite el paso de colorante tiñéndolas de azul.

Los pasos a seguir fueron los siguientes: se agitó la suspensión celular y se depositaron 10 $\mu\text{l}$  de la misma en un tubo (Eppendorf); se añadió 10 $\mu\text{l}$  de la solución de azul tripán a la muestra anterior

agitándose la mezcla con la misma micropipeta y procurando no hacer burbujas; se pegó el cubrecámara en el hemocitómetro humedeciendo los bordes del mismo, y se llenó con la mezcla anterior la cámara de aire que existe entre el cubreobjetos y el hemocitómetro (0.1mm<sup>3</sup>), por uno de los lados del mismo; contamos en el microscopio de contraste de fase las células teñidas y no teñidas en una de las regiones de la cámara según la figura.

Para un recuento más exacto pueden contarse las cuatro regiones de la cámara y obtener la media aritmética de los recuentos. Se calculó el número de células totales y viables de la muestra según las siguientes fórmulas:

Nº células viables/ml = nº células vivas contadas x 10000 x factor de dilución

Nº células totales/ml = (nº células vivas contadas + muertas contadas) x 10000 x factor de dilución.

$$\% \text{ Viabilidad} = \frac{\text{Nº células viables} \times 100}{\text{Nº células totales}}$$

Se multiplica el número de células por 10.000, ya que el volumen correspondiente a la región contada en la cámara Neubauer es de 0.1mm<sup>3</sup>. Tras hacer el recuento y la estimación de la viabilidad, se ajustó la solución celular a 1x10<sup>5</sup> células/ml y se sembró 3ml de la misma por frasco de cultivo de 25 cm<sup>2</sup> (Sarstedt). Las células se cultivaron a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de humedad.

### 3.3 Cultivo de células de dientes deciduos (SHED)

Las células aisladas de los dientes deciduos crecen adheridas al plástico de la placa de cultivo. Las células fueron sembradas en frascos de 75cm<sup>2</sup> de superficie (BD Biosciences), para el cultivo primario de SHED, su expansión y mantenimiento, se utilizó un medio de cultivo celular

que fue denominado medio basal (MB). El medio basal estaba compuesto por  $\alpha$ -MEM al que se le añadieron los componentes mostrados en la Tabla 1.

COMPONENTES	CONCENTRACIÓN
SBF (Gibco)	10%
P/E (Sigma)	100 µg/ml
Glutamina (Sigma)	2 mmol/l

Tabla 1. Componentes medio basal

El medio de cultivo se cambió 3 veces por semana y con el objetivo de conseguir un número de células suficientes para llevar a cabo la investigación, semanalmente, cuando las células estaban cerca de llegar al estadio de confluencia, ocupando aproximadamente el 85% de la base del frasco de cultivo, se realizaron subcultivos:

- Se retiraba el medio de cultivo del frasco que contenían las células, se añadía Tripsina 0.25% + EDTA 1mM (disgregación enzimática) en cantidad suficiente para cubrir la superficie del mismo
- Se incubaba en una estufa para cultivos celulares a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de humedad durante 5 minutos.
- Posteriormente, se procedía a la neutralización de la actividad enzimática con igual o mayor cantidad de medio de cultivo frío.
- La mezcla era centrifugada durante 6 minutos a 300 G, se desechaba el sobrenadante y se resuspendían las células en 1 ml de medio de cultivo basal frío.
- Tras estimar la viabilidad, se ajustó la densidad celular a 1x10<sup>5</sup> células/ml y se sembraron en un nuevo frasco de 75cm<sup>2</sup>.
- Las células se incubaron en una estufa para cultivos celulares (Fig. 9) a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de humedad.
- El medio de cultivo celular basal era cambiado con una frecuencia de 3 veces por semana aproximadamente.

### 3.4 Elaboración de armazón tridimensional (Scaffold) de fibroína de seda

Para la elaboración de los biomateriales de fibroína se emplearon capullos blancos procedentes de gusanos criados en las instalaciones del IMIDA (La Alberca, Murcia).

La eliminación de la sericina de los capullos es un paso fundamental en la purificación de la fibroína de seda, este primer paso se conoce como desgomado. Para ello fueron troceados y se hirvieron 30 min en una disolución 0,02N de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (Panreac, España), a continuación la malla de fibroína resultante se lavó con agua destilada para extraer la sericina remanente. Tras su secado a temperatura ambiente la fibroína se disolvió en LiBr 9,3 M (Acros Organics, Bélgica) al 20% (p/v) durante 3h a 60°C. El paso final consistió en un proceso de diálisis frente a agua destilada durante 3 días (con 8 cambios de agua en total), para eliminar las sales. Posteriormente se realizó un filtrado con papel Miracloth (Calbiochem, Alemania). El resultado fue una disolución de fibroína acuosa regenerada al 7,5% p/v, que fue conservada a 4°C hasta su utilización.

Esta disolución acuosa de fibroína de seda es la materia prima a partir de la cual se elaboraron los *scaffolds* 3D. Para ello se empleó sal común (NaCl) como porógeno, que fue lavada al final de proceso a fin de crear un entramado poroso interconectado que permitiese la difusión de nutrientes y sustancias de desecho derivadas del metabolismo celular.

Una vez elaborados los *scaffolds* éstos fueron esterilizados mediante 2 baños en etanol al 70% v/v. Se mantuvieron en el etanol 70° hasta el momento de uso. Para prepararlos se dispusieron en una placa de 96 pocillos, se lavaron con agua miliQ autoclavada y dos veces con PBS libre de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  y se pretrataron de 1 a 2 horas con suero bovino fetal (FBS) a 37°C antes de sembrar las células.

### 3.5 Cultivo celular sobre scaffold de fibroína

Para valorar la adhesión y morfología de las células procedentes de pulpa dental se acudió al edificio LAIB del Hospital Virgen de la Arrixaca y se siguió el siguiente protocolo:

- *Scaffolds* de fibroína colocados en placa de 96 pocillos fueron preincubados con SBF durante 1-2 horas a 37°C en incubador.
- Posteriormente se retiró el SBF, se ajustó la densidad a  $5 \times 10^5$  células/mL y se sembraron 200  $\mu\text{L}$  de la suspensión celular sobre el scaffold de fibroína, permitiendo la adhesión celular durante 24 horas. Pasado este tiempo, el scaffold se transfirió a un pocillo mayor con medio de cultivo completo fresco y se incubó a 37°C, 5%  $\text{CO}_2$  y 95% HR. 72 horas o 168 horas.
- Para realizar el estudio microscópico, los *scaffolds* se incubaron durante 24 horas, 72 horas o 168 horas y después se procesaron para ser observados en el microscopio electrónico de barrido Jeol 6100.

### 3.6 Procesado muestras y microscopía electrónica de barrido

Las muestras se prepararon en el edificio LAIB del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, donde fueron sometidas a los siguientes procesos: fueron bien lavadas antes de fijarlas. Se fijaron en glutaraldehído al 3% en tampón cacodilato 0'1M 3-5 horas. Se lavaron en tampón cacodilato más sacarosa durante 24 horas.

Posteriormente fueron llevadas al Servicio de Apoyo a la Investigación en el campus de Espinado para ser procesadas y poder ser vistas en microscopía electrónica de barrido. El proceso al que fueron sometidas fue el siguiente: se postfijaron en tetróxido al 1% durante 1-2 horas. Se lavaron en tampón cacodilato más sacarosa y se dejó toda una noche. Se deshidrataron en acetona: 30%, 50%, 70%, 90%, 100%

durante 10' cada uno. Se llevaron al punto crítico con acetona 100% y CO<sub>2</sub> líquido. Se recubrieron con oro con el metalizador Bio-Rad PolaronDivision (200A). Se observó al microscopio electrónico de barrido Jeol 6.100. Se tomaron las imágenes con el sistema de captación autoebeam del sistema de microanálisis INCA X-stream and mics de OXFORD Instruments Analytical.

### 3.7 Alarma blue

Para evaluar la proliferación celular en los scaffolds de fibroína, tras transferir el scaffold a un pocillo mayor, se adicionó resazurina (Sigma Chemical Co, St Louis, MO, USA) al medio de cultivo hasta alcanzar una concentración igual a 300  $\mu$ M.

La resazurina es una molécula no tóxica para las células que presenta diferente color en función de su estado de oxidación, es azul en su forma oxidada y tras ser reducida por las células vira a rojo. La inocuidad de la resazurina permite la incubación de las células en su presencia, de modo que se pueden tomar medidas del aumento de la presencia de la forma reducida y se puede estimar la proliferación celular a lo largo del tiempo. Así, al excitar una alícuota del medio de cultivo a 570 nm, se puede apreciar un incremento de la emisión de fluorescencia a 600 nm conforme aumenta la concentración de resazurina reducida en dicha alícuota. Dicho procedimiento de medida se llevó a cabo en el lector de placas Infinite 200 PRO multifuncional (Tecan Austria GmbH).

Para el experimento colocamos un pocillo sin células, células en la superficie de un pocillo, scaffold de fibroína sin células y células dentro de un scaffold durante 24, 48, 72 y 96 horas.

### 3.8 Análisis de la expresión de marcadores de superficie de células madre mesenquimales por citometría de flujo

Es una técnica que permite analizar cuan-

titativamente el fenotipo celular a través de la detección de antígenos que han sido marcados con anticuerpos porque están unidos a una molécula fluorescente. La expresión de moléculas de superficie de células madre mesenquimales se realizó en pases de 2-4 de cultivos de SHED utilizando la técnica de citometría de flujo.

Las células se sembraron a una densidad de 7000 células/cm<sup>2</sup> en placas de cultivo multipocillo de 48 posiciones. Fueron incubadas durante 10 días a 37°C, en medio de cultivo completo DMEM. Una vez cumplido el periodo de incubación, se realizó el protocolo siguiente: las células se separaron de la superficie de cultivo empleando una solución de tripsina al 0.25% en EDTA 1mM. Se lavaron con PBS 1X. Se incubaron en oscuridad, a 4 °C y durante 30 minutos con anticuerpos monoclonales específicos marcados con fluorescencia para CD73, CD90, y CD105 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Alemania), recomendados por la Sociedad Internacional de Terapia celular (ISCT) para confirmar el fenotipo mesenquimal de las células. También se analizó la ausencia de expresión de marcadores hematopoyéticos (CD14, CD20, CD34 y CD45, Miltenyi Biotec, BergischGladbach, Alemania). La fluorescencia no específica se midió utilizando anticuerpos monoclonales de isotipo específico. La fluorescencia celular se midió en el citómetro de flujo BD FACS Canto y los resultados se analizaron mediante el *software* Kaluza.

### 3.9 Determinación de la viabilidad celular

Las anexinas son una familia de proteínas de unión a fosfolípidos dependientes de calcio, que se emplean junto a tinciones vitales para identificar distintos estados apoptóticos mediante citometría de flujo. En el caso de la Anexina-V, ésta se une a fosfatidilserina (PS, por sus siglas en inglés *phosphatidylserine*). En células sanas,

la PS se localiza en la cara citosólica se la membrana plasmática. Una vez iniciada la apoptosis, la PS pierde su distribución asimétrica y se transloca a la cara extracelular de la bicapa fosfolipídica, siendo así detectable mediante Anexina-V conjugada con ficoeritrina (PE, por sus siglas en inglés *phycoerythrin*). En estados tempranos de apoptosis, la membrana plasmática excluye tinciones vitales como la 7-amino-actinomiosina (7-AAD), por lo que las células sólo son positivas para la tinción con Anexina-V. En estados tardíos de apoptosis, la pérdida de integridad de la membrana celular permite tanto la unión de la Anexina-V a PS citosólica, como la captación de 7-AAD.

Las SHED junto con scaffolds de fibroína fueron sometidas a una tinción doble con Anexina-V conjugada con PE y 7-AAD (BD Biosciences) para determinar la viabilidad celular mediante citometría de flujo. Para ello se siguieron los siguientes pasos: las células se separaron de la superficie de cultivo empleando una solución de tripsina-EDTA al 0.25%. Se lavaron con PBS 1X. Se incubaron con Anexina-V conjugada con PE y 7-AAD en tampón de unión a temperatura ambiente durante 15 min.

El análisis de los resultados se realizó en el citómetro de flujo BD FACS Canto, interpretando los resultados (porcentaje) del siguiente modo:

- Células vivas: Anexina-V-/7-AAD-.
- Células en apoptosis temprana o tardía: Anexina+/7-AAD-.
- Células necróticas (Anexina-V+/7-AAD+).

### 3.10 Estadística

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando la versión 15.0 del software estadístico SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). La comparación de los grupos se realizó utilizando el análisis de la t de student. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos para  $p < 0.05$ .

## 4. Resultados

### 4.1 Aislamiento celular procedente de pulpa dental de dientes deciduos

Las células se extrajeron de la pulpa dental de dientes deciduos y se cultivaron según las técnicas expuestas en Material y Métodos. A las 24 horas de cultivo ya se observaron SHED adheridas a la superficie del frasco de cultivo (Fig. 2A). A las 48 horas, pequeñas colonias de células de tipo fibroblástico proliferaban y se expandían por todo el frasco (Fig. 2B). Al cabo de una semana, estas células se mostraban confluentes en un 80% de la totalidad del frasco (Fig. 2C).

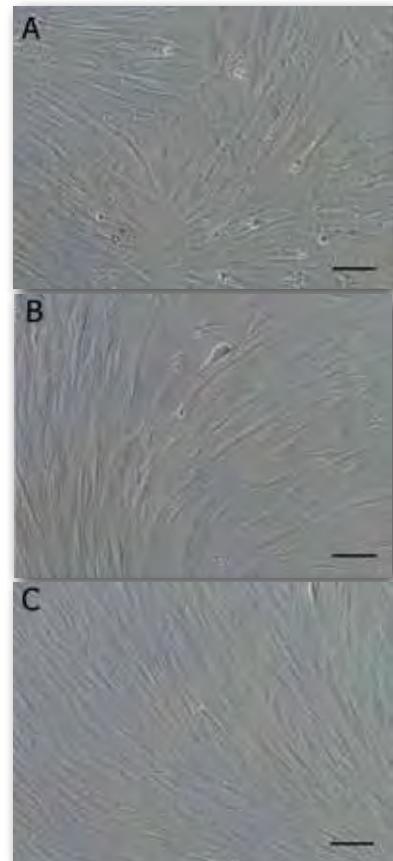


Figura 2. SHED a las 24 horas de cultivo (A), colonias de células de tipo fibroblástico a las 48 h (B) y confluencia de las células en un 80% a las 168 h (C)



En ese momento, se procedió a la triplicación de las células y se subcultivaron, para evitar la total confluencia de éstas células frenase su proliferación.

#### 4.2 Microscopía electrónica de barrido (MEB)

En las muestras de SHED sobre *scaffolds* de fibroína a las 24 h podemos observar una pequeña cantidad de SHEDs que comienzan a proliferar y adherirse con su morfología fibroblástica (Fig. 3).

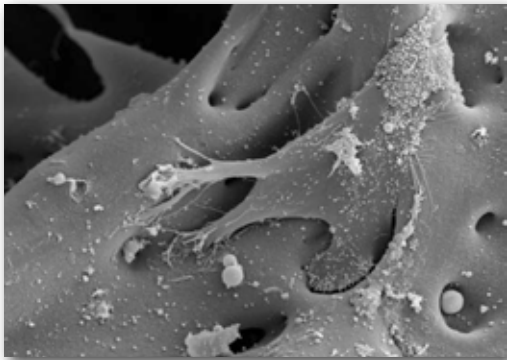


Figura 3. SHEDs a las 24 horas sobre scaffold de fibroína de seda

En las muestras de SHEDs junto con fibroína a las 72 h se observó un aumento en el número de células resultantes (Fig. 4).

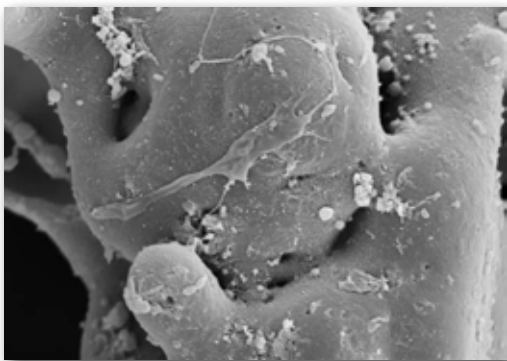


Figura 4. SHEDs a las 72 horas sobre el scaffold de fibroína de seda

En las muestras de SHEDs sobre fibroína se observó a las 168 h un número de SHEDs muy abundante y que se dis-

ponen ocupando toda la superficie de la muestra (Fig. 5).

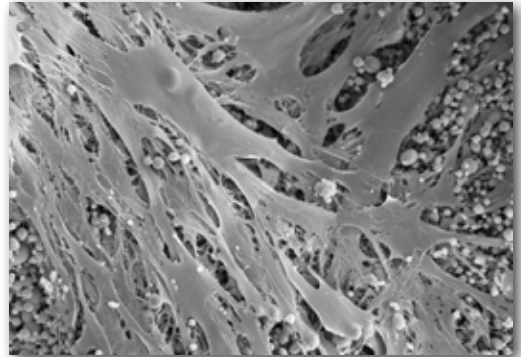


Figura 5. SHEDs a las 168 horas sobre scaffold de fibroína de seda

En las muestras control podemos observar cómo se ven los *scaffolds* de fibroína en los que no hay células (Fig. 6).

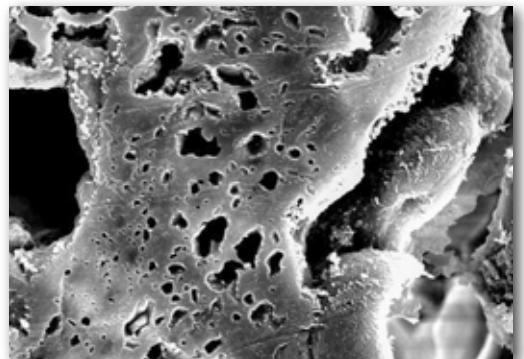


Figura 6. Muestra control

#### 4.3 Alarma blue

Como ya hemos explicado en “Material y método” hemos usado el protocolo de alamar blue para verificar la proliferación celular sobre el scaffold de fibroína de seda. Encontramos resultados de la cantidad de resazurina reducida en diferentes casos: sin células, células en la superficie, scaffold vacío y scaffold con SHED.

Como podemos ver en las figuras (Fig. 7 y 8) la resazurina oxidada se ve de color azul y conforme se va reduciendo vira a un color rosáceo. En el caso de haber células vivas y adheridas los pocillos que-

daron de color rosa mientras que los pocillos sin células quedaron de un color más azulado.



Figura 7. Pocillos tratados con resazurina

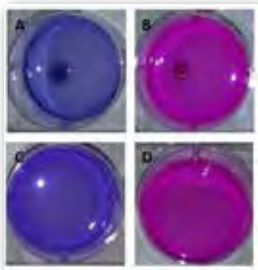


Figura 8. Scaffold de fibroína de seda sin células (A). Scaffold de fibroína de seda con células (B). Pocillo sin células (C). Pocillo con células en su superficie (D)

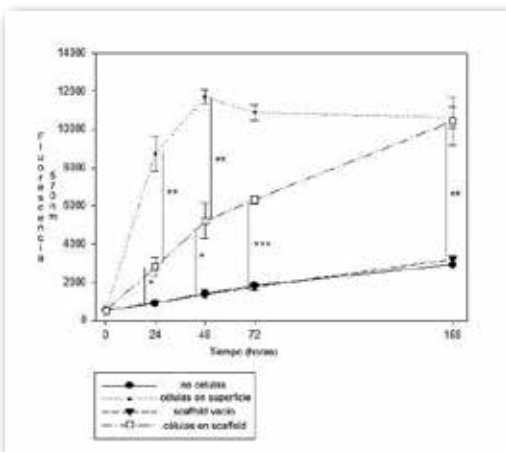


Figura 9. Esquema fluorescencia resazurina

Como podemos observar en la gráfica (Fig. 9) la cantidad de resazurina reducida aumenta en el caso de SHED con scaffold, lo que indica un aumento del número total de células. Comparando con el caso donde no hay células o solamente hay scaffold en el que se produce un ligero aumento de la resazurina reducida producido por el ambiente, encontramos una diferencia significativa (Tabla 1). En el caso de haber células vivas y adheridas en la superficie encontramos un aumento de la resazurina reducida, viéndose un color más rosáceo, esto se produce porque el plástico ha sido tratado para que las células puedan proliferar, va aumentando el número hasta las 48 horas donde llega a su pico máximo y se produce un fenómeno de estabilización donde la cantidad de células disminuye. A las 168 h la cantidad de células en el caso con scaffold y sin scaffold es la misma, pero remarcamos la necesidad del scaffold al ser un material biocompatible y el plástico tratado no serlo. Estos resultados sugieren que aunque a las células les cueste más adherirse inicialmente a la fibroína, puesto que la superficie no está tratada como en el plástico, podemos observar que a tiempo final (168 h) la proliferación se iguala obteniendo una cantidad de células similar al control en plástico. Este resultado avala al scaffold de fibroína óptimo para futuros estudios *in vivo*.

#### 4.4 Fenotipo

Realizamos un análisis mediante citometría de flujo, para confirmar el fenotipo mesenquimal de las células madre SHED, aisladas de un cultivo de pulpa dental de dientes temporales, y para determinar posibles cambios fenotípicos, tras el cultivo con los scaffolds de fibroína. Los resultados obtenidos en la citometría de flujo fueron los siguientes: Más del 95% de las células SHED, presentaron resultados positivos de los marcadores mesenqui-



males, CD73, CD90 y CD105, mientras que sólo un 5% presentaron resultados positivos de los marcadores hematopoyé-

ticos CD14, CD20, CD34 y CD45 como se puede observar en las siguientes figuras (Fig. 10, 11, 12).

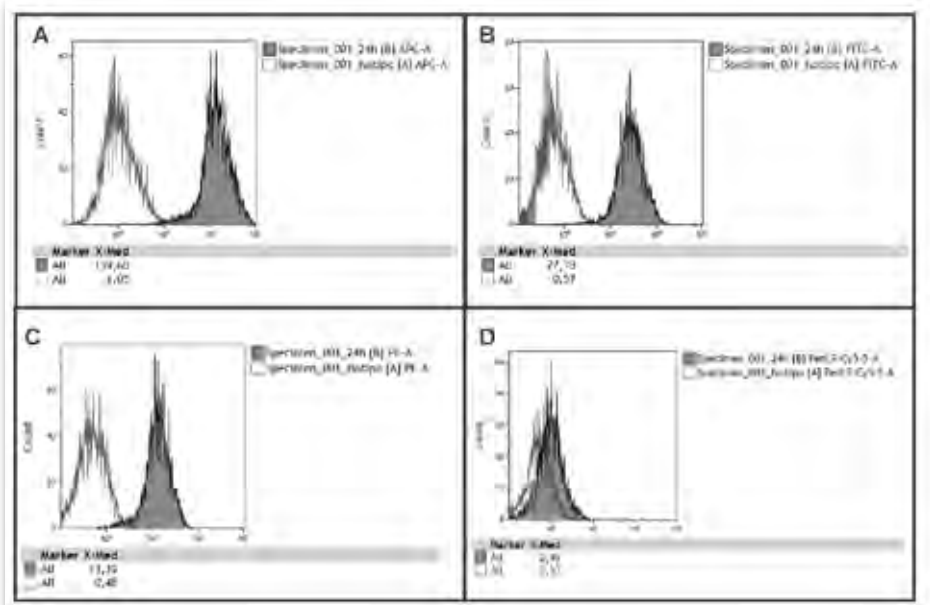


Figura 10. CD 73 a las 24 h (10A), CD90 a las 24 h (10B), CD105 a las 24 h (10C), CD45/CD34/CD14/CD20 a las 24 h (10D)

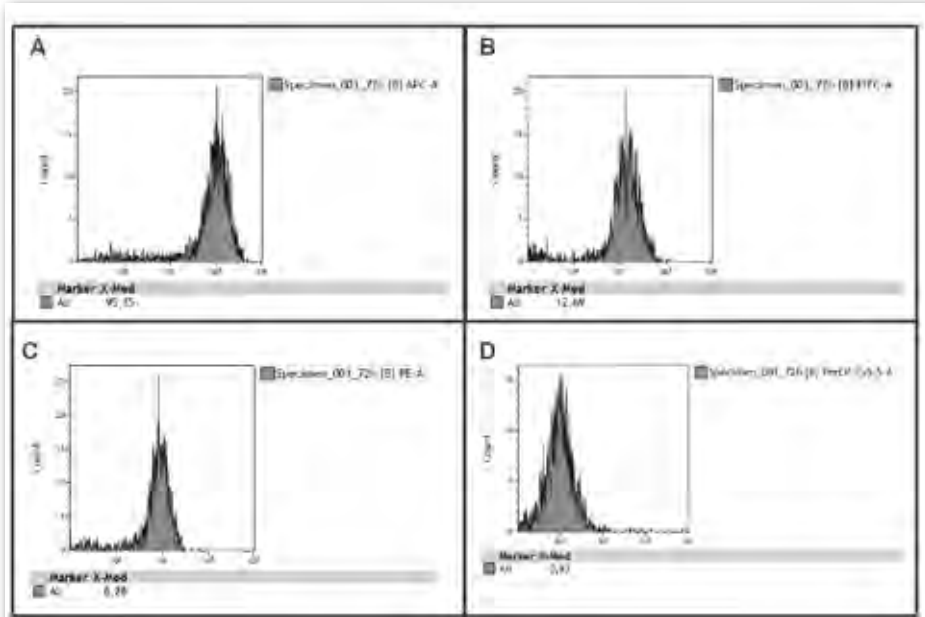


Figura 11. CD 73 a las 72 h (11A), CD90 a las 72 h (11B), CD105 a las 72 h (11C), CD45/CD34/CD14/CD20 a las 72 h (11D)

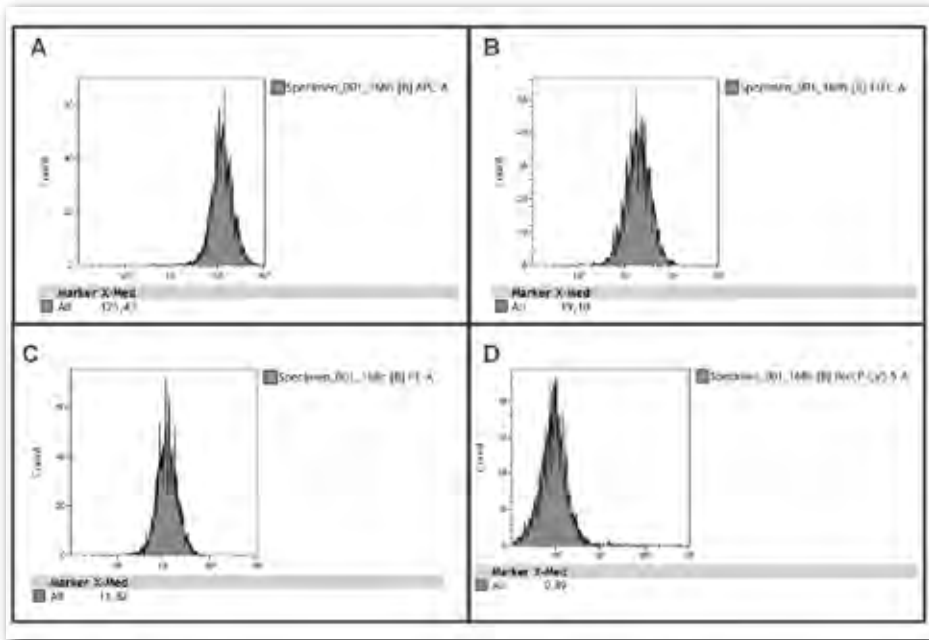


Figura 12. CD 73 a las 168 h (12A), CD90 a las 168 h (12B), CD105 a las 168 h (12C), CD45/CD34/CD14/CD20 a las 168 h (12D)

Como podemos observar los marcadores específicos CD73, CD90, CD105, CD45, Cd34, CD14 y CD20 se observan a las 24 horas (Fig. 10) y a las 168 horas (Fig. 12) estos siguen mostrándose. De esta forma podemos confirmar que tanto a 24 horas como a tiempo final los marcadores específicos siguieron mostrándose, por lo que las células quedaron identificadas y se pudo concluir que se trataba de células madre de dientes decidu

#### 4.5 Apoptosis

Las SHEDs se cultivaron sobre scaffold y plástico (control) durante tres periodos en el tiempo: 24, 72 y 168 h. Transcurrido éste tiempo, las células fueron marcadas con Anexina-V y 7-AAD y analizadas mediante citometría de flujo. Se representó mediante diagrama de puntos bidimensional, la distribución de las células vivas (Anexina-V<sup>-</sup>/7-AAD<sup>-</sup>), células en apoptosis temprana (Anexina-V<sup>+</sup>/7-AAD<sup>-</sup>) y células en apoptosis tardía y necróticas (Anexina-V<sup>+</sup>/7-AAD<sup>+</sup> y Anexina-V<sup>-</sup>/7-

AAD<sup>+</sup>) en SHEDs no tratadas, o en las sembradas en los scaffolds, como se observa en la figura.

A las 24 horas en la figura 13(A) podemos observar como el porcentaje de células vivas es del 97.78%, mientras que a las 72 horas (Fig. 13(B)), hay un pequeño descenso del número total de células vivas situándose en el 93.75%. Sin embargo, a las 168h (Fig. 13(C)) el número total de células vivas remonta a un 94%. Estos datos nos ayudan a concluir que la fibroína de seda es un material biocompatible para las células madre procedentes de dientes deciduos.

### 5. Discusión

La necesidad en Odontología de conseguir una preservación y reparación/regeneración pulpar implicaba la búsqueda de tratamientos lo más conservadores posibles. De esta forma se consigue que los dientes sean capaces de completar la formación radicular aun cuando se hayan visto afectados por necrosis o pulpitis irreversible, manteniendo el diente en

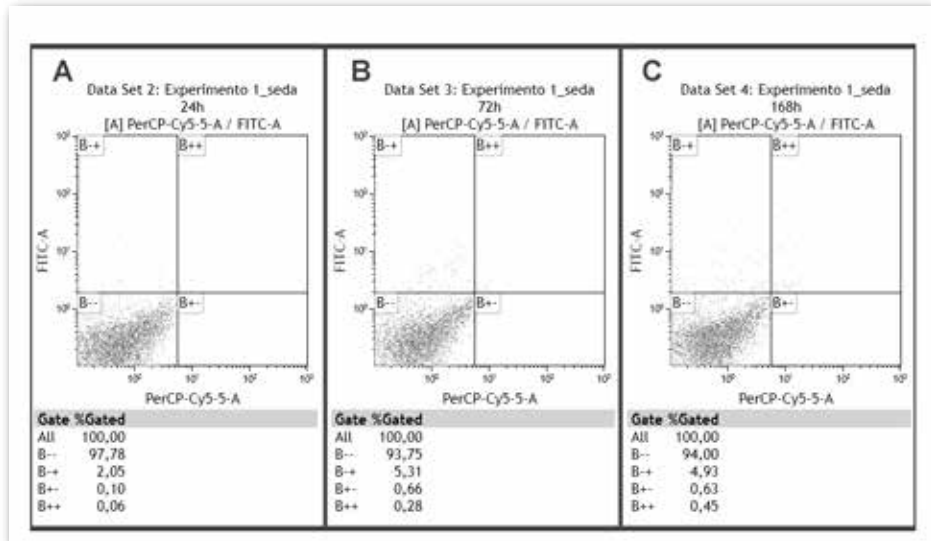


Figura 13. Análisis aneuploía a las 24 h (13A), análisis aneuploía a las 72 h (13B), análisis aneuploía a las 168 h (13C)

boca y consiguiendo que éste siga realizando su función (Stéphane RJ et al. 2014).

### 5.1 Células madre en odontología regenerativa

En nuestro caso se decidió utilizar el modelo celular SHED ya que son las células más indiferenciadas en el ámbito oral y, por tanto, poseen una mayor capacidad proliferativa. Tienen casi el doble de potencial de duplicación celular y poseen mayor capacidad de reparación que las DPSCs (Liu et al. 2015, Isobe et al. 2016, Daltoé et al. 2014). Además las SHED muestran una actividad de fosfatasa alcalina (ALP) superior a las DPSCs, así como una mayor diferenciación condrogénica y adipogénica (Isobe et al. 2016). A su vez, las SHED presentan mayor plasticidad y son capaces *in vivo* de generar espontáneamente cantidades de hueso moderadas (Daltoé et al. 2014, Xiao y Nasu 2014). Hoy en día las SHED se consideran células madre excepcionales y son una importante, accesible y no invasiva fuente de células madre (Daltoé et al. 2014, Arora et al. 2009).

### 5.2 Tipos de scaffolds

Los *scaffolds* son armazones tridimensionales para el crecimiento celular y se consideran necesarios para la correcta proliferación de las células madre. La búsqueda de *scaffolds* “ideales” para la regeneración tisular resulta imprescindible para el avance de la Odontología Regenerativa. En nuestro caso utilizamos un scaffold de fibroína de seda, debido a que se trata de un biomaterial natural que no presenta citotoxicidad y es biocompatible, con propiedades cicatrizantes y regenerativas (Altman et al. 2003, Kimura T et al. 2007), que facilita la adhesión y proliferación celular (Mandal et al. 2012).

### 5.3 Sobre la viabilidad celular

Para el estudio de la viabilidad celular, es decir, evaluar tanto la citotoxicidad como la proliferación celular existen diversos métodos *in vitro*. La prueba ideal debe tener una serie de características principales como: ser en un paso, sensible, segura, no tóxica para las células y fiable (Czekanska 2011).

En el caso de nuestro estudio la prueba utilizada fue el ensayo de Alamar Blue

(Xiao et al. 2010, Czekanska 2011). Resazurina es el nombre original del Alamar Blue (Xiao et al. 2010), se trata de un colorante que actúa como intermediario aceptando electrones en la cadena de transporte entre la reducción final del oxígeno y la citocromo-oxidasa mediante la sustitución de oxígeno molecular como aceptor de electrones (Page et al. 1993, Xiao et al. 2010, Czekanska 2011). Esta reducción enzimática del colorante indica las células viables y sirve como una herramienta eficaz para evaluar la proliferación celular, además de ser una buena técnica de cribado (Czekanska 2011). Se puede aplicar en estudios de concentración de células animales, plantas, levaduras y bacterias entre otros (Czekanska 2011). Esta reacción es acompañada mediante un cambio de color en el medio de cultivo de azul a rosa, que se puede medir fácilmente. Al ser soluble en medios, estable en solución y no destructivo para las células, su monitorización es posible, por esto se considera superior a las pruebas clásicas para la viabilidad celular como el MTT (Hamid et al. 2004, Xiao et al. 2010).

Otro método es el ensayo colorimétrico de sal de tetrazolio de MTT descrito por Mosmann (1983) para medir la citotoxicidad y proliferación celular. Este método se basa en la reducción del 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolio bromuro, un colorante amarillo que es soluble en agua y que es reducido en células viables mediante los componentes de la cadena respiratoria a formazán (cristales azul violeta, insoluble en agua), fundamentalmente por la respiración (deshidrogenasas mitocondriales) y su flujo de electrones, lo cual es intrínsecamente tóxico para las células (Gerlier y Thomasset 1986, Ferrari et al. 1990). Durante la investigación se intentó realizar el estudio mediante este método, pero se encontró el problema de que era necesaria-

rio eliminar completamente la sustancia de MTT para no falsear los resultados y al tratarse de esponjillas porosas (scaffolds de fibroína) su eliminación completa era prácticamente imposible, debido a que quedaban restos de MTT entre los poros de éstas, es por ello que se decidió cambiar la prueba y se realizó un ensayo de Alamar Blue.

Diferentes autores han usado Alamar Blue para trabajos de viabilidad sobre fibroína de seda. Panda evaluaron tanto las propiedades mecánicas como el potencial osteogénico de un scaffold de fibroína de seda mediante el ensayo de Alamar Blue, comprobaron la adhesión y proliferación celular en scaffolds de fibroína demostrando que éstas eran mayores en los scaffolds que en el caso del control. Shi y Goh (2011) realizaron un estudio en el que usaron partículas de fibroína de seda con un diámetro medio de 980 nm, usando el ensayo de Alamar Blue obtuvieron una adecuada viabilidad celular en presencia de partículas de fibroína de seda. Mauney et al. (2007) estudiaron diferentes biomateriales formados por fibroína de seda junto con células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo y médula ósea humana, usando Alamar Blue, obtuvieron una excelente tasa de viabilidad celular (>80%) en todos los tipos de biomateriales. Mieszawska et al. (2011) estudiaron diversos biomateriales compuestos con proteína de seda y arcilla para la formación de tejido óseo, comprobaron la viabilidad celular mediante el ensayo de Alamar Blue dos semanas después del cultivo, concluyendo que estos sistemas pueden ser útiles para promover estudios adicionales sobre regeneración ósea.

#### 5.4 Sobre la apoptosis celular

Para evaluar la citotoxicidad se investigó la apoptosis/necrosis de las SHED cultivadas en los scaffolds de fibroína mediante

la doble tinción celular con Anexina-V y 7-aminoactinomicina D (7-AAD), usando citometría de flujo. La primera conjugada con un marcaje fluorescente (FITC), se utilizó como indicador de apoptosis temprana, ya que se une a la fosfatidilserina, proteína que se detecta en las membranas de células dañadas o en fases tempranas de apoptosis. Por otro lado, la 7-AAD es una molécula fluorescente con una fuerte afinidad por los ácidos nucleicos, cuya incapacidad para atravesar las membranas celulares no dañadas la hacen ideal en la determinación de mortalidad de las células en cultivo. Este método permite diferenciar tres diferentes estadios de apoptosis, lo que permite conocer si la célula se encuentra en una etapa temprana de la muerte celular, o bien, en una etapa tardía en la cual ya se encuentra presente la necrosis secundaria. Se diferencian: células viva (Anexina-V-/7-AAD-), apoptosis temprana (Anexina-V+/7-AAD-) y apoptosis tardía y células necróticas (Anexina-V+/7-AAD+). Esta técnica requiere células íntegras, por lo que su uso se recomienda para estudios *in vitro* (Rodríguez-Lozano et al. 2014a) (Wang, Xue et al. 2016).

Este ensayo ha sido usado en estudios previos como los de Rodríguez-Lozano et al. (2014), Wang, Xue et al. (2016), Xu et al. (2017). Rodríguez-Lozano et al. (2014) en un estudio en el que utilizaron fibroína de seda como en nuestro caso, comprobaron que la fibroína de seda y el óxido de grafeno cultivados junto con PDLSCs a tiempo final presentaban una viabilidad mayor que la muestra control además de una gran biocompatibilidad. Vera-Sánchez et al. (2016) realizó un estudio con PDLSCs sobre fibroína de seda y grafeno en el que pudieron concluir que las células a los diez días presentaban una viabilidad de más del 95% y concluyeron que los andamios de fibroína y grafeno podrían ser considerados unos andamios

prometedores y biocompatibles que sirven para la proliferación, viabilidad y función de las PDLSCs.

### 5.5 Sobre el análisis de la expresión de marcadores de superficie de células madre mesenquimales por citometría de flujo

Para realizar la identificación del tipo celular usado se siguieron los criterios que recomienda la Sociedad Internacional de Terapia Celular. Las MSC deben ser plásticas adherentes cuando se mantienen en condiciones de cultivo estándar, además de expresar los marcadores celulares CD105, CD73, CD90 y carecer de expresión de CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a o CD19 y moléculas de superficie HLA-DR (Dominici et al. 2006). La técnica utilizada para su identificación fue la citometría de flujo, usada de forma cotidiana para la identificación de marcadores celulares (Dominici et al. 2006).

Pecci-Lloret et al. (2017), Rodríguez-Lozano et al. (2014) y Vera-Sánchez et al. (2016) utilizaron estos criterios para identificar el fenotipo de las células madre procedentes de pulpa dental (DPSCs). Vera-Sánchez et al. (2016) para confirmar el fenotipo mesenquimal de las PDLSCs comprobaron que todos los materiales que utilizaron presentaban las moléculas de superficie CD73, CD90 y CD105 con niveles del 99.5%, mientras que la expresión de los marcadores CD14, CD20, CD34 y CD45 fueron menor del 5%, concluyendo que estos materiales pueden ser buenos para ser utilizados como ductores de la diferenciación osteogénica en PDLSCs. Rodríguez-Lozano et al. (2014) comprobaron el fenotipo de las PDLSCs, siendo positivo en más del 95% para los marcadores CD73, CD90 y CD105, no alterando el nivel de expresión de éstos en 24h, 48h, 72h, 96h o 168h; siendo negativos para los marcadores hematopoyéticos CD14, CD20, CD34 y CD45.

Pecci-Lloret et al. (2017) comprobaron el fenotipo de las DPSCs donde los marcadores CD73, CD90 y CD105 fueron positivos en un porcentaje muy alto, mientras que los marcadores hematopoyéticos CD20, CD34 y CD45 fueron negativos.

### **5.6 Sobre el análisis de la morfología y adherencia celular mediante microscopio electrónico de barrido**

El microscopio electrónico de barrido es una técnica de microscopía electrónica capaz de producir imágenes de alta resolución de la superficie de una muestra utilizando las interacciones electrón-materia. Utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz para formar una imagen.

Son muchos los autores que utilizan el microscopio electrónico de barrido para analizar la morfología celular así como la adhesión, Pecci-Lloret et al. (2017) lo utilizaron para ver la presencia de DPSCs en cultivos sobre fibroína de seda en scaffolds y en films y poder realizar una comparativa de ambos. Zhu et al. (2000) y Balto (2004) observaron mediante microscopía electrónica de barrido, la morfología celular y adhesión de distintas células cultivadas en presencia de MTA. Vera-Sánchez et al. (2016) lo utilizaron para analizar la adhesión y morfología celular junto con compuestos de fibroína de seda y óxido de grafeno. A su vez, Collado-González et al. (2017) y Collado-González et al. (2016) utilizó este método en diversos estudios con células madre derivadas del ligamento periodontal humano y células madre derivadas de dientes deciduos, comprobando tanto la morfología como la adhesión celular.

### **5.7 Scaffolds de fibroína para regeneración**

Las DPSCs junto con scaffolds de fibroína han demostrado ser un buen candidato para futuros tratamientos regenerativos

endodónticos, así como en ingeniería tisular, ya que las células presentan buena adhesión y proliferación (Yang et al. 2015, Woloszyk et al. 2014). En un estudio realizado por Yang et al. (2015) con DPSCs y scaffolds de fibroína se pudo comprobar histológicamente que el tejido creado estaba bien vascularizado y a su vez, se consiguió una nueva matriz y formación de dentina. Al igual que en nuestro estudio, al microscopio electrónico de barrido se observó una buena adhesión de las células y proliferación de las mismas (Yang et al. 2015). Woloszyk et al. (2014) realizó también un estudio con DPSCs y scaffolds de fibroína en el cual concluyó que la combinación de ambos cultivados bajo un estímulo mecánico podría, donde se requiere la regeneración ósea adecuada y rápida en los tejidos estimulados mecánicamente. Rodríguez-Lozano et al. (2014) realizó una investigación en la que utilizó PDLSCs junto con films de fibroína y grafeno donde pudo concluir que la combinación de las células con los films tenía un fuerte potencial terapéutico para su uso en odontología regenerativa. Estos resultados concuerdan con los nuestros obtenidos en cuanto a proliferación y a viabilidad celular con SHED.

Los scaffolds de fibroína han sido utilizados en medicina regenerativa además de en odontología. En un estudio fue utilizado como barrera física para la prevención de la adhesión de las hernias y los resultados fueron positivos, mejorando la curación, minimizando la adhesión y concluyendo que era seguro y podía mejorar los resultados de la cirugía (Konar et al. 2016). También fueron óptimos los resultados en estudios realizados con scaffolds de fibroína junto con otros materiales como ácido poliláctico o colágeno, para promover la condrogénesis del cartílago y concluyeron que era un material prometedor para la ingeniería de tejidos cartilagosos, su reparación y regenera-



ción(Li et al. 2016, Wang et al. 2016). Incluso en regeneración corneal existen estudios que demuestran que los scaffolds de fibroína ayudaban a la reparación de la superficie dañada y que sus resultados eran óptimos(Hazra et al. 2016). Todos estos estudios avalan el uso del scaffold de fibroína como óptimo para medicina y odontología regenerativa.

Este nueva corriente como es la odontología regenerativa, ha favorecido el uso de scaffolds(Yang et al. 2015). Los resultados obtenidos en estudios de SHED junto a un scaffold de chitosán y factor de crecimiento transformante B1 (TGFb1) mostraban una unión correcta a la estructura y mejoró la diferenciación osteogénica. Por lo que se concluyó que era bueno para la regeneración de hueso in vivo (Farea et al. 2014).Varios estudios in vivo en los que fueron utilizados scaffolds de plasma rico en plaquetas, el tejido pulpar pudo ser regenerado en un diente humano, por lo que se concluyó que era un scaffold ideal para procesos endodónticos regenerativos (Torabinejad y Faras 2012, Torabinejad y Turman 2011).

Estos estudios demuestran que la regeneración pulpar es posible. Es por ello que quisimos comprobar la efectividad de un scaffold de fibroína de seda junto con SHED, ya que es una sustancia que se caracteriza por sus propiedades regenerativas y su eficacia ha sido demostrada en medicina regenerativa, mientras que en odontología no existen estudios en la actualidad que hayan comprobado su utilidad en este tipo de tratamientos.

## 6 Conclusiones

En base a los resultados obtenidos en este estudio podemos deducir las siguientes conclusiones:

- Es posible establecer un cultivo primario a partir de células madre de dientes deciduos.

- La obtención de un scaffold a partir de fibroína de seda es un proceso relativamente sencillo y reproducible.
- El scaffold de fibroína resulta biocompatible para las SHED ya que mantienen su morfología y se adhieren al mismo con facilidad.
- Las SHED son capaces de proliferar sobre un scaffold de fibroína de seda con resultados de proliferación similares a las células sin scaffold aunque puedan requerir más tiempo.
- La citometría de flujo demuestra la viabilidad celular de las SHED.

## 7 Bibliografía

- Altman, G.H.; Diaz, F.; Jakuba, C.; Calabro, T.; Horan, R.L.; Chen, J.; Lu, H.; Richmond, J. y Laplan, D.L., 2003. *Silk-based biomaterials*. Biomaterials, vol. 24, no. 3, pp. 401-416. ISSN 0142-9612.
- Andreasen, J.O.; Borum, M.K., Jacobsen, H.L. y Andreasen, F.M., 1995. *Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 2. Factors related to pulpal healing*. Endodontics & Dental Traumatology, vol. 11, no. 2, pp. 59-68. ISSN 0109-2502.
- Arora, V.; Arora, P. y Munshi, A.K., 2009. *Banking stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): saving for the future*. The Journal of Clinical Pediatric Dentistry, vol. 33, no. 4, pp. 289-294. ISSN 1053-4628.
- Balto, H.A., 2004. *Attachment and morphological behavior of human periodontal ligament fibroblasts to mineral trioxide aggregate: a scanning electron microscope study*. Journal of Endodontics, vol. 30, no. 1, pp. 25-29. ISSN 0099-2399. DOI 10.1097/00004770-200401000-00005.
- Bianco, P.; Riminucci, M.; Gronthos, S. y Robey, P.G., 2001. *Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications*. Stem Cells (Dayton, Ohio), vol. 19, no. 3, pp. 180-192. ISSN 1066-5099. DOI 10.1634/stemcells.19-3-180.
- Chiarini, A.; Petrini, P.; Bozzini, S.; Dal



- pra, I. y Armato, U., 2003. *Silk fibroin/poly(carbonate)-urethane as a substrate for cell growth: in vitro interactions with human cells*. *Biomaterials*, vol. 24, no. 5, pp. 789-799. ISSN 0142-9612.
- Collado-González, M.; García-Bernal, D.; Oñate-Sánchez, R.E.; Ortolani-Seltene-rich, P.S.; Álvarez Muro, T.; Lozano, A.; Forner, L.; Llana, C.; Moraleda, J.M. y Rodríguez-Lozano, F.J., 2017. *Cytotoxicity and bioactivity of various pulpotomy materials on stem cells from human exfoliated primary teeth*. *International Endodontic Journal*, ISSN 1365-2591. DOI 10.1111/iej.12751.
  - Collado-González, M.; García-Bernal, D.; Oñate-Sánchez, R.E.; Ortolani-Seltene-rich, P.S.; Álvarez Muro, T.; Lozano, A.; Forner, L.; Llana, C.; Moraleda, J.M. y Rodríguez-Lozano, F.J., 2016. *Biocompatibility of three new calcium silicate-based endodontic sealers on human periodontal ligament stem cells*. *International Endodontic Journal*, ISSN 1365-2591. DOI 10.1111/iej.12703.
  - Czekanska, E.M., 2011. *Assessment of cell proliferation with resazurin-based fluorescent dye*. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.), vol. 740, pp. 27-32. ISSN 1940-6029. DOI 10.1007/978-1-61779-108-6\_5.
  - Daltoé, F.P.; Mendonça, P.P.; Mantesso, A. y Deboni, M.C.Z., 2014. *Can SHED or DPSCs be used to repair/regenerate non-dental tissues? A systematic review of in vivo studies*. *Brazilian Oral Research*, vol. 28. ISSN 1807-3107.
  - Dominici, M.; Le Blanc, K.; Mueller, I.; Sclaper-Cortenbach, I.; Marini, F.; Krause, D.; Deans, R.; Keating, A.; Prockop, D. y Horwitz, E., 2006. *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells*. *The International Society for Cellular Therapy position statement*. *Cytotherapy*, vol. 8, no. 4, pp. 315-317. ISSN 1465-3249. DOI 10.1080/14653240600855905.
  - Farea, M.; Husein, A.; Halim, A.S.; Abdullah, N.A.; Mokhtar, K.I.; Lim, C.K.; Berahim, Z. y Mokhtar, K., 2014. *Synergistic effects of chitosan scaffold and TGF $\beta$ 1 on the proliferation and osteogenic differentiation of dental pulp stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth*. *Archives of Oral Biology*, vol. 59, no. 12, pp. 1400-1411. ISSN 1879-1506. DOI 10.1016/j.archoralbio.2014.08.015.
  - Ferrari, M.; Fornasiero, M.C. y Isetta, A.M., 1990. *MTT colorimetric assay for testing macrophage cytotoxic activity in vitro*. *Journal of Immunological Methods*, vol. 131, no. 2, pp. 165-172. ISSN 0022-1759.
  - Fouad, A.F. y Verma, P., 2014. *Healing after regenerative procedures with and without pulpal infection*. *Journal of Endodontics*, vol. 40, no. 4 Suppl, pp. S58-64. ISSN 1878-3554. DOI 10.1016/j.joen.2014.01.022.
  - Gerlier, D. y Thomasset, N., 1986. *Use of MTT colorimetric assay to measure cell activation*. *Journal of Immunological Methods*, vol. 94, no. 1-2, pp. 57-63. ISSN 0022-1759.
  - Hamid, R.; Rotshteyn, Y.; Rabadi, L.; Parikh, R. y Bullock, P., 2004. *Comparison of alamar blue and MTT assays for high throughput screening*. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*, vol. 18, no. 5, pp. 703-710. ISSN 0887-2333. DOI 10.1016/j.tiv.2004.03.012.
  - Hazra, S.; Nandi, S.; Naskar, D.; Guha, R.; Chowdhury, S.; Pradhan, N.; Kundu, S.C. y Konar, A., 2016. *Non-mulberry Silk Fibroin Biomaterial for Corneal Regeneration*. *Scientific Reports*, vol. 6, pp. 21840. ISSN 2045-2322. DOI 10.1038/srep21840.
  - Isobe, Y.; Koyama, N.; Nakao, K.; Osawa, K.; Ikeno, M.; Yamanaka, S.; Okubo, Y.; Fujimura, K. y Bessho, K., 2016. *Comparison of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, synovial fluid, adult dental pulp, and exfoliated deciduous*

- tooth pulp*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, vol. 45, no. 1, pp. 124-131. ISSN 1399-0020. DOI 10.1016/j.ijom.2015.06.022.
- Kimura, T.; Yamada, H.; Tsubochi, K. y Doi, K., 2007. *Accelerating Effects of Silk Fibroin on Wound Healing in Hairless Descendants of Mexican Hairless Dogs.*, vol. 3, no. 11, pp. 1306-1314.
  - Konar, S.; Guha, R.; Kundu, B.; Nandi, S.; Ghosh, T.K.; Kundu, S.C.; Konar, A. y Hazra, S., 2016. *Silk fibroin hydrogel as physical barrier for prevention of post hernia adhesion*. Hernia: The Journal of Hernias and Abdominal Wall Surgery, ISSN 1248-9204. DOI 10.1007/s10029-016-1484-8.
  - Lavik, E. y Langer, R., 2004. *Tissue engineering: current state and perspectives*. Applied Microbiology and Biotechnology, vol. 65, no. 1, pp. 1-8. ISSN 0175-7598. DOI 10.1007/s00253-004-1580-z.
  - Li, Z.; Liu, P.; Yang, T.; Sun, Y.; You, Q.; Li, J.; Wang, Z. y Han, B., 2016. *Composite poly(l-lactic-acid)/silk fibroin scaffold prepared by electrospinning promotes chondrogenesis for cartilage tissue engineering*. Journal of Biomaterials Applications, vol. 30, no. 10, pp. 1552-1565. ISSN 1530-8022. DOI 10.1177/0885328216638587.
  - Liu, J.; Yu, F.; Sun, Y.; Jiang, B.; Zhang, W.; Yang, J.; Xu, G.T.; Liang, A. y Liu, S., 2015. *Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells*. Stem Cells (Dayton, Ohio), vol. 33, no. 3, pp. 627-638. ISSN 1549-4918. DOI 10.1002/stem.1909.
  - Mandal, B.B.; Grinberg, A.; Gil, E.S.; Panilaitis, B. y Kaplan, D.L., 2012. *High-strength silk protein scaffolds for bone repair*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 109, no. 20, pp. 7699-7704. ISSN 1091-6490. DOI 10.1073/pnas.1119474109.
  - Mauney, J.R.; Nguyen, T.; Gillen, K.; Kirker-Head, C.; Gimble, J.M. y Kaplan, D.L., 2007. *Engineering adipose-like tissue in vitro and in vivo utilizing human bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells with silk fibroin 3D scaffolds*. Biomaterials, vol. 28, no. 35, pp. 5280-5290. ISSN 0142-9612. DOI 10.1016/j.biomaterials.2007.08.017.
  - Mieszawska, A.J.; Llamas, J.G.; Vaiana, C.A.; Kadakia, M.P.; Naik, R.R. y Kaplan, D.L., 2011. *Clay enriched silk biomaterials for bone formation*. Acta Biomaterialia, vol. 7, no. 8, pp. 3036-3041. ISSN 1878-7568. DOI 10.1016/j.actbio.2011.04.016.
  - Miura, M.; Gronthos, S.; Zhao, M.; Lu, B.; Fisher, L.W. y Robey P.G. et al, 2003. *SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth.*, vol. 100, no. 10, pp. 5807-12.
  - Moraleda, J.M.; Blanquer, M.; Bleda, P.; Iniesta, P.; Ruiz, F. y Bonilla, S. et al, 2006. *Adult stem cell therapy: dream or reality?*, no. 17, pp. 74-7.
  - Mosmann, T., 1983. *Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays*. Journal of Immunological Methods, vol. 65, no. 1-2, pp. 55-63. ISSN 0022-1759.
  - Page, B.; Page, M. y Noel, C., 1993. *A new fluorometric assay for cytotoxicity measurements in-vitro*. International Journal of Oncology, vol. 3, no. 3, pp. 473-476. ISSN 1019-6439.
  - Panda, N.N.; Biswas, A.; Pramanik, K. y Jonnalagadda, S., 2015. *Enhanced osteogenic potential of human mesenchymal stem cells on electrospun nanofibrous scaffolds prepared from eri-tasar silk fibroin*. Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials, vol. 103, no. 5, pp. 971-982. ISSN 1552-4981. DOI 10.1002/jbm.b.33272.
  - Pecci-Lloret, M.P.; Vera-Sánchez, M.; Aznar-Cervantes, S.; García-Bernal, D.; Sánchez, R.O.; Pecci-Lloret, M.R.; Moraleda, J.M.; Cenis, J.L. y Rodríguez-Lozano, F.J., 2017. *Analysis of the Adherence of*

- Dental Pulp Stem Cells on Two-Dimensional and Three-Dimensional Silk Fibroin-Based Biomaterials: Applications in Regenerative Dentistry.* The Journal of Craniofacial Surgery, ISSN 1536-3732. DOI 10.1097/SCS.00000000000003596.
- Rodríguez-Lozano, F.J.; García-Bernal, D.; Aznar-Cervantes, S.; Ros-Roca, M.A.; Algueró, M.C.; Atucha, N.M.; Lozano-García, A.A.; Moraleda, J.M. y Cenis, J.L., 2014a. *Effects of composite films of silk fibroin and graphene oxide on the proliferation, cell viability and mesenchymal phenotype of periodontal ligament stem cells.* Journal of Materials Science. Materials in Medicine, vol. 25, no. 12, pp. 2731-2741. ISSN 1573-4838. DOI 10.1007/s10856-014-5293-2.
  - Shi, P. y Goh, J.C.H., 2011. *Release and cellular acceptance of multiple drugs loaded silk fibroin particles.* International Journal of Pharmaceutics, vol. 420, no. 2, pp. 282-289. ISSN 1873-3476. DOI 10.1016/j.ijpharm.2011.08.051.
  - Stéphane, R.J.; Phillip, L. y Ariane, B., 2014. *Regenerative Endodontics: Regeneration or Repair?*, vol. 40, no. 4, pp. 70-75.
  - Torabinejad, M. y Faras, H., 2012. *A clinical and histological report of a tooth with an open apex treated with regenerative endodontics using platelet-rich plasma.* Journal of Endodontics, vol. 38, no. 6, pp. 864-868. ISSN 1878-3554. DOI 10.1016/j.joen.2012.03.006.
  - Torabinejad, M. y Turman, M., 2011. *Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report.* Journal of Endodontics, vol. 37, no. 2, pp. 265-268. ISSN 1878-3554. DOI 10.1016/j.joen.2010.11.004.
  - Vera-Sánchez, M.; Aznar-Cervantes, S.; Jover, E.; García-Bernal, D.; Oñate-Sánchez, R.E.; Hernández-Romero, D.; Moraleda, J.M.; Collado-González, M.; Rodríguez-Lozano, F.J. y Cenis, J.L., 2016. *Silk-Fibroin and Graphene Oxide Composites Promote Human Periodontal Ligament Stem Cell Spontaneous Differentiation into Osteo/Cementoblast-Like Cells.* Stem Cells and Development, vol. 25, no. 22, pp. 1742-1754. ISSN 1557-8534. DOI 10.1089/scd.2016.0028.
  - Wang, J.; Yang, Q.; Cheng, N.; Tao, X.; Zhang, Z.; Sun, X. y Zhang, Q., 2016. *Collagen/silk fibroin composite scaffold incorporated with PLGA microspheres for cartilage repair.* Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications, vol. 61, pp. 705-711. ISSN 1873-0191. DOI 10.1016/j.msec.2015.12.097.
  - Wang, X.; Qi, N.; Ma, S.; Yan, Z.-L.; Wu, Q.-Y.; Wang, L.; Chen, C. y Xu, K.-L., 2016. *[Effect of BRD4 Inhibitor GS-K525762A on Proliferation and Apoptosis of SUP-B15 Cells In Vitro and Its Possible Mechanism].* Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, vol. 24, no. 6, pp. 1654-1658. ISSN 1009-2137.
  - Woloszyk, A.; Holsten Dirksen, S.; Bostanci, N.; Müller, R.; Hofmann, S. y Mitsiadis, T.A., 2014. *Influence of the mechanical environment on the engineering of mineralised tissues using human dental pulp stem cells and silk fibroin scaffolds.* PloS One, vol. 9, no. 10, pp. e111010. ISSN 1932-6203. DOI 10.1371/journal.pone.0111010.
  - Xiao, J.; Zhang, Y.; Wang, J.; Yu, W.; Wang, W. y Ma, X., 2010. *Monitoring of cell viability and proliferation in hydrogel-encapsulated system by resazurin assay.* Applied Biochemistry and Biotechnology, vol. 162, no. 7, pp. 1996-2007. ISSN 1559-0291. DOI 10.1007/s12010-010-8975-3.
  - Xiao, L. y Nasu, M., 2014. *From regenerative dentistry to regenerative medicine: progress, challenges, and potential applications of oral stem cells.* Stem Cells and Cloning: Advances and Applications, vol. 7, pp. 89-99. ISSN 1178-6957. DOI 10.2147/SCCAA.S51009.
  - Xu, H.; Li, J.; Zhao, Y. y Liu, D., 2017. *TNF $\alpha$ -induced downregulation of microR-*

NA-186 contributes to apoptosis in rat primary cardiomyocytes. *Immunobiology*, ISSN 1878-3279. DOI 10.1016/j.imbio.2017.02.005.

- Yang, J.W.; Zhang, Y.F.; Sun, Z.Y.; Song, G.T. y Chen, Z., 2015. *Dental pulp tissue engineering with bFGF-incorporated silk fibroin scaffolds*. *Journal of Biomaterials Applications*, ISSN 1530-8022. DOI 10.1177/0885328215577296.
- Zavan, B. y Bressan, E., 2016. *Dental Stem Cells: Regenerative Potential [en l'nea]*. Cham: Springer International Publishing. [Consulta: 9 octubre 2016]. *Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*. ISBN 978-3-319-33297-0. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-33299-4>.
- Zheng, Y.; Wang, X.Y.; Wang, Y.M.; Liu, X.Y.; Zhang, C.M.; Hou, B.X. y Wang, S.L., 2012. *Dentin regeneration using deciduous pulp stem/progenitor cells*. *Journal of Dental Research*, vol. 91, no. 7, pp. 676-682. ISSN 1544-0591. DOI 10.1177/0022034512449834.
- Zhu, Q.; Haglund, R.; Safavi, K.E. y Spangberg, L.S., 2000. *Adhesion of human osteoblasts on root-end filling materials*. *Journal of Endodontics*, vol. 26, no. 7, pp. 404-406. ISSN 0099-2399. DOI 10.1097/00004770-200007000-00006.



**Biblioteca**





# "Nuevo tesoro de Medicina, sacado de los Aphorismos de la Charidad, según la práctica de muchos Enfermeros Capuchinos, así Españoles como Italianos" de Fray Gil de Villalón - 1731

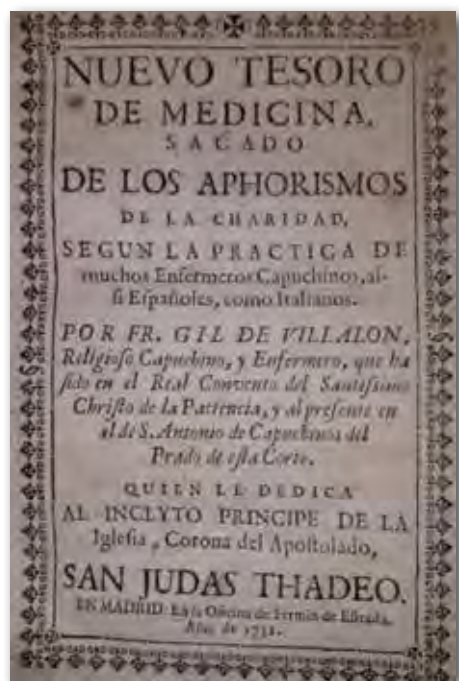
✿ José López González ✿

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

Con el segundo libro más antiguo que se conserva en la Biblioteca de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia continuamos este apartado en el que se abordarán y se pondrán en valor las obras científicas más relevantes que han llegado hasta nuestros días.

Del mismo autor hay publicadas dos ediciones de *Nuevo tesoro de Medicina, sacado de los Aphorismos de la Charidad, según la práctica de muchos Enfermeros Capuchinos, así Españoles como Italianos*. La edición inicial estuvo compuesta por dos tomos (el primero publicado en 1731 y el segundo en 1735), y una posterior, posible reedición, que se publicó en 1750; las tres publicaciones se imprimieron en Madrid en diferentes imprentas. Las tres publicaciones se encuentran digitalizadas en: Biblioteca Digital Hispánica de la Biblioteca Nacional de España, Biblioteca Digital de Capuchinos, Google Libros, Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes, Hathi Trust Digital Library, Bibliotecas de la Universidades Complutense de Madrid y de Granada.

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 crea-



ción de las primeras Academias de Medicina en España (Sevilla 1693, Valladolid 1731, Madrid 1734, Cartagena 1740, Murcia 1758, Barcelona 1770, Cádiz 1985)<sup>1</sup>. A pesar de los

1. Ferrándiz Araujo, C. *Las Reales Academias de Medicina de España*. Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. 2011.

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 empliándose en forma de una popular cocción de corteza de quina, que se creía eficaz contra todo tipo 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, datos de edición y año.

Su autor fue Fray Gil de Villalón<sup>3</sup> (Villalón de Campos, Valladolid 1685 - Madrid 1755) que fue Religioso Capuchino y Enfermero, primero en el Real Convento del Santísimo Cristo de la Paciencia y posteriormente en el de San Antonio de Capuchinos del Prado en Madrid. Únicamente se le conoce esta obra

que fue publicada en sendos tomos en 1731 y en 1735<sup>4</sup>, y posteriormente reeditada en 1750<sup>5</sup>. Otros autores<sup>6</sup> también citan "*Nuevo tesoro de Medicina, sacado de los Aphorismos de la Charidad, según la práctica de muchos Enfermeros Capuchinos, así Españoles como Italianos*" de Fr. Gil de Villalón.

El título es "*Nuevo tesoro de Medicina, sacado de los Aphorismos de la Charidad, según la práctica de muchos Enfermeros Capuchinos, así Españoles como Italianos*". Como se ha expuesto, el conservado en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia es el tomo primero.

El autor dedica el libro a San Judas Thadeo, ínclito Príncipe de la Iglesia, Corona del Apostolado.

Si imprimió en Madrid, en la Oficina de Fermín de Estrada en 1731.

El libro comienza con unas palabras del autor exponiendo el motivo por el que lo escribió: publicar su experiencia de muchos años como Hermano Capuchino Enfermero para ayudar a ejercer su oficio, porque no se puede ejercitar perfectamente sin mediano conocimiento de las enfermedades más comunes. El libro está dirigido a sus Hermanos Capuchinos Enfermeros a quienes exhorta a no ejecutar cosa alguna por sí mismos, ni de lo que el autor escribe, cuando se puede tener la presencia y parecer del Médico. En caso de necesidad, se podrían valer del libro como

4. El tomo segundo se publicó en 1735, con el título ampliado: "*Nuevo thesoro de Medicina y Cirugía, sacado de los Aphorismos de la Charidad, según la práctica de muchos Enfermeros Capuchinos, así Españoles como Italianos, con varios y diversos secretos, así de Medicina como de Cirugía*". Las diferencias con el título anterior son: Thesoro con "h" y añade las palabras Cirugía y secretos.

5. Obsérvese que la única diferencia del título de la publicación de 1750 con el de la primera edición es la palabra Thesoro: "*Nuevo thesoro de Medicina, sacado de los Aphorismos de la Charidad, según la práctica de muchos Enfermeros Capuchinos, así Españoles como Italianos*".

6. **Hernández Morejón, A.** *Historia Bibliográfica de la Medicina Española*. Vol. VII. Madrid: Imp. Celestino G. Álvarez; *El síntoma como acompañamiento*. Gil de Villalón. *Index de Enfermería* 2013; 22(1-2). **Atienza Álvarez, E.; Amezcua, M.** *Cuidados de enfermería en las épocas Moderna y Contemporánea: evolución de la atención de urgencia*. *Temperamentvm* 2016; 24.

2. Lyons, A.; Petrucelli, R.J. *Historia de la Medicina*. Barcelona: Ediciones Doyma SA; 1980. p. 482.

3. Más información: **Pena González, M.A.; Francisco Zer; Gil de Villalón.** *Diccionario Biográfico Electrónico de la Real Academia de Historia de España* [acceso 21-5-2019]

3. Lyons, A.; Petrucelli, R.J. *Historia de la Medicina*. Barcelona: Ediciones Doyma SA; 1980. p. 482.

guía para alivio de los pacientes en los casos desesperados, siempre por Caridad. Expone el amor de Dios, la asistencia a los pobres Enfermos y la fraterna Caridad. Cita las Reglas de San Francisco, de San Agustín, de San Basilio y de San Benito que coinciden en que lo primero se asista a los enfermos y flacos, y lo segundo se socorra a los sanos. Desde el punto de vista de la Caridad, asistiendo a todos sin distinción, con igualdad. Continúa con la censura y aprobación de: Fr. Joseph de Illescas (Ex Lector de Teología, Misionero Apostólico y Provincial), y de Fr. Diego de Madrid, (primer Divinidor y Predicador de Su Magestad). Siguen dos licencias de: Fr. Hartmanus Brixinensis (Minister Generalis) y de Fr. Geronimo de Villanueva (Ministro Provincial). Continúa con las censuras de Fr. Miguel de Cepeda (Orden de Capuchinos, Misionario Apostólico, Ex Guardian, Divinidor de esta Provincia de Castilla, Examinador del Obispado de Zamora, y Predicador de su Magestad), y del Dr. Ignacio Rocafort (Médico por su Magestad, de ausencias, y enfermedades, de su Real Casa, y familia de Buen Retiro, Socio de la Regia Academia de las Ciencias de Sevilla, Médico del Número de los Reales Hospitales, General, y Pasión, y del Convento de Capuchinos de mi glorioso Padre San Antonio de Padua de esta Corte). Sigue la Licencia del Ordinario de D. Miguel Gómez de Escobar (Inquisidor Ordinario, y Vicario de esta Villa de Madrid y su Partido). Censura y Aprobación del Dr. Juan de Usete (Médico de esta Corte). Continúa con la Licencia de El Consejo de D. Miguel Fernández Munilla (Escribano de Cámara del Rey Nuestro Señor, y de Gobierno del Consejo) y con la Fe de Erratas del Lic. D. Manuel García Alesson (Corrector General por su Magestad). Continúa con el Prólogo al lector del autor, y finalmente con la Tabla de los Capítulos, y Materias que se contienen en este libro.

El libro posee 32 páginas no numeradas y 348 numeradas, en total 380 páginas. Las numeradas son las comprendidas en la “*Tabla de los capítulos y materias que se contienen en este libro*”. Hay 61 capítulos:

- I. De la nobleza y excelencia de la Medicina.
- II. En que consiste el Arte de la Medicina y cuáles son sus fundamentos.
- III. De los temperamentos en general, de los tiempos del año y de la edad.
- IV. De las seis cosas no naturales.
- V. De los quatro humores del cuerpo humano.
- VI. De las facultades y sus operaciones.
- VII. Del tiempo de la enfermedad.
- VIII. De las reglas universales.
- IX. De los quatro tiempos y estaciones del año.
- X. De las enfermedades anuales.
- XI. De los pulsos y sus diferencias.
- XII. De la orina y su conocimiento.
- XIII. De la evacuación de la sangre.
- XIV. De otras utilidades de la sangría.
- XV. De las ventosas secas, y evacuación de las faxadas.
- XVI. De la evacuación de la sangre con sanguijuelas.
- XVII. De los medicamentos que obran con precipitación y de los que obran con lentitud.
- XVIII. De las reglas del vivir, y las que se deben observar en dar los medicamentos, y gobierno de los enfermos.
- XIX. De los días críticos, indicativos y decretorios.
- XX. De la diferencia de calenturas.
- XXI. De la calentura pútrida.
- XXII. De la terciana nota.
- XXIII. De la terciana exquisita.
- XXIV. De la calentura ardiente.
- XXV. De la calentura cotidiana.
- XXVI. De las quartanas.
- XXVII. De la calentura ética.
- XXVIII. Del modo de socorrer a varios accidentes repentinos y mortales.
- XXIX. De la modorra.
- XXX. Destilación.
- XXXI. Del vértigo.
- XXXII. De la epilepsia o alferecía.
- XXXIII. De la apoplegia.
- XXXIV. De la paralipsis o perlesía.
- XXXV. De la angina.

- XXXVI. Del asma.  
 XXXVII. Del dolor pleurítico.  
 XXXVIII. De la peripneumonia o pulmonía.  
 XXXIX. Del exputo de sangre.  
 XL. De la empiema.  
 XLI. De la tisis.  
 XLII. De la palpitación del corazón.  
 XLIII. Del síncope.  
 XLIV. De la inflamación en el estómago.  
 XLV. Del dolor de estómago o cardialgia.  
 XLVI. Del singulto o hipo.  
 XLVII. De la cólera morbo.  
 XLVIII. De la diarrea.  
 XLIX. De la lientería.  
 L. De la disentería.  
 LI. Del tenesmo.  
 LII. Del dolor cólico.  
 LIII. Del dolor hiliaco o miserere mei.  
 LIV. Del dolor nephrítico.  
 LV. De la curación de la piedra.  
 LVI. Del Histérico.  
 LVII. Del ardor de orina o disuria.  
 LVIII. De la incontinencia de la orina.  
 LIX. Del micto sanguíneo.  
 LX. De el diavete.  
 LXI. Secretos que manifiesto para el bien público.

En el primer tercio del siglo XVIII en España se publicaron diferentes manuales de medicina práctica, en consonancia también con la polémica pugna entre la medicina tradicional y la venidera Ilustración. El aquí estudiado se trata de un manual de medicina práctica que incluye las afecciones más frecuentes de la época y sus remedios. Reproduce las teorías hipocráticas y galénicas clásicas y también la actualidad de su época del siglo XVIII por la que observa el interés de los médicos<sup>7</sup> por estudiar las condiciones naturales (climatología) que incluyen las enfermedades.

Se incluyen, por su interés, algunos términos con su definición que recoge la publicación:

- **Alferecía:** epilepsia: “es una lesión del ce-

lebro, la cual la nombran muchos, morbus lunaticus, caducos hercúleos comitiales, y morbus Sancti Pauli.”.

- **Cardialgia:** dolor del estómago: “es un triste y molesto sentimiento en el orificio superior del estómago, un escaso sentido, por baxar el par de nervios a el para mover la gana de comer; muchos llaman a este dolor cardialgia, por los malos afectos que causa al corazón por estar con él tan vecino.”.
- **Miserere mei:** dolor hiliaco: “este dolor es el más violento y peligroso que puede sobrevenir al género humano, al qual llaman los señores Médicos, hiliaco, y bulgarmente miserere mei, porque se cierra el conducto por donde han de pasar los escrementos por la parte inferior, conque así el alimento, como los escrementos, se arrojan por la boca, que es la mayor fatalidad que puede suceder a la naturaleza humana.”.
- **Modorra:** “conforme los Griegos, es cathoco, y Galeno en el Libro Tercero de Laccis Afectis, vigiliat, y otros muchos nombres que le dan otros autores. Paulo en el Libro Tercero, Capítulo diez, tratando de esta materia, de la modorra la llama vigil; y así decimos, que la modorra, se hace, y engendra de flema, y cólera, quando se juntan en el cerebro en sus ventrículos, o panículos; de manera que se entenderá quando los humores de la frenitis, y mania se juntan.”.
- **Perlesía:** paralipsis: “es una privación del sentido y movimiento de alguna, u de muchas partes del cuerpo, por causa del tránsito de los espíritus animales.”.
- **Singulto:** hipo: “movimiento depravado del estómago, que por tener alguna cosa contenida en él, que le molesta en calidad o en cantidad mala, intenta expelerlo fuera y causa el singulto.”.
- **Tisiquez:** “según Galeno en el Comentario, es una extenuación de todo el cuerpo con una calentura lenta, y ética, y una última incurable en el pulmón.

7. Capel, H. *Medicina y clima en la España del siglo XVIII*. Revista de Geografía 1998; 32-33(1).

## Relación de libros recibidos en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia durante el año 2018

PROCEDENCIA	TÍTULO	AÑO	FECHA ENTRADA
Dr. Antonio Martínez H.	<i>Evaluación del riesgo anestésico-quirúrgico por el laboratorio.</i> 4 ejemplares	1976	06/01/2018
Dr. Antonio Martínez H.	<i>Histoira de la anestesiología.</i> 3 ejemplares	2013	06/01/2018
Donación del Dr. D. Luis Carlos Torres Segovia	<i>Reumatología clínica.</i> Vol. I-II J. Rotés Querol	1983	01/02/2018
Donación del Dr. D. Luis Carlos Torres Segovia	<i>Controversias en gastroenterología.</i> Vol. I-II. J. Rodés, V. Arroyo y J.M. Piqué	1992	01/02/2018
Donación del Dr. D. Luis Carlos Torres Segovia	<i>Enfermedades Digestivas.</i> 4 Vol. I-II-III y IV. J. Rodés, J.R. Malagelada, E. Moreno y otros	1990	01/02/2018
Donación del Dr. D. Luis Carlos Torres Segovia	<i>Hipertensión clínica.</i> Norman M. Kaplan. Edición Español	2003	01/02/2018
Donación del Dr. D. Luis Carlos Torres Segovia	<i>Beta-bloqueantes en la práctica clínica.</i> J.M. Cruickshank. B. N. C. Prichard	1997	01/02/2018
Donación del Dr. D. Luis Carlos Torres Segovia	<i>Electrocardiología clínica. I. Semiología electrovectocardiografica.</i> A. Bayes de Luna; R. Fort de Ribot; C. Gausí Gené y otros	1977	01/02/2018
Donación del Dr. D. Luis Carlos Torres Segovia	<i>Valvulopatías. Puesta al día.</i> E. Marín Huerta; F. Fernández Avilés y D. García Dorado	1991	01/02/2018

Donación del Dr. D. Luis Carlos Torres Segovia	<i>Automatismo y conducción cardíacos.</i> R. García Civera; A. Cabadés y J. Cosín	1987	01/02/2018
Real Academia Alfonso X el Sabio	Discurso de apertura del curso Académico de 2018. <i>Nuevo complejo cultural de la Edad del Bronce pleno en el sureste de la Península Ibérica.</i> Emiliano Hernández Carrión	2018	15/03/2018
Real Academia de Medicina del Principado de Asturias	<i>Anales años 2014-2015</i> <i>Anales año 2016</i>	2018	15/03/2018
Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia	<i>Hacia la competencia médica desde las evidencias científicas y los valores éticos.</i> Ilmo. Sr. D. Rafael Pacheco Guevara. Académico Numerario	2018	26/04/2018
Instituto de Estudios Albacetenses Don Juan Manuel. Diputación Provincial de Albacete	<i>Epidemiología molecular de la tuberculosis en el área sanitaria de Albacete.</i> Julia Lozano Serra	2017	17/05/2018
Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia	<i>La revolución de la VNI.</i> Ilmo. Sr. D. Gumersindo González Díaz. Académico Numerario	2018	31/05/2018
Academia de Ciencias Veterinarias de la Región de Murcia	<i>Bioseguridad en establecimientos veterinarios: ¡Alto a las infecciones hospitalarias!</i> . Discurso de ingreso como Académico Correspondiente del Dr. D. Santiago Vera García. 2 ejemplares	2018	14/06/2018
Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia	<i>El discreto encanto de la Inmunología.</i> Excma. Sra. D <sup>a</sup> María del Rocío Álvarez López. Académica Numeraria. 4 ejemplares	2018	20/06/2018
Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia y ASISA	<i>Factores causales de enfermedades emergentes y reemergentes transmitidas por artrópodos. El cambio climático.</i> Dr. Enrique Viviente López	2018	20/06/2018

Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia	<i>Dermatología: de la ciencia al arte. La piel como expresión de enfermedad y de belleza.</i> Dr. D. Jorge Martínez Escribano. Académico Correspondiente	2018	21/06/2018
Il. Colegio de Médicos de la Región de Murcia. 120 años	<i>II Certamen de casos clínicos para médicos residentes COMRM</i>		
Lucas Matthews	<i>Entienda el virus Zika: todo lo que necesita saber</i>		15/09/2018
Bernard Idelson/Gudrun Ledegen (Eds)	<i>Chikungunya: la médiatisation d'une crise. Presse, humour, communication publique</i>	2011	15/09/2018
Centro Regional de Investigadores Multidisciplinarias	<i>Restauración en bosques tropicales: fundamentos ecológicos, prácticos y sociales.</i> Eliane Ceccon	2013	15/09/2018
Ministerio de Sanidad y Consumo	<i>Viajes internacionales y salud. Situación a 1 de enero de 2005</i>	2005	15/09/2018
Organización Mundial de la Salud. Unicef	<i>Vacunas e inmunización: situación mundial. 3ª Edición</i>	2010	15/09/2018
Fundación Uriach 1838	<i>Revista Farmacia, Medicina e Historia, nº. Revista de estudios históricos de las ciencias de la salud</i>	2018	15/10/2018
Academia Malagueña de Ciencias	<i>Boletín. vo. XIX</i>	2017	15/10/2018
Hospital Clínico Universitario Vigen de la Arrixaca	<i>Memoria Científica IMIB (Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria).</i> 2 ejemplares	2017	22/11/2018
Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia y ASISA	<i>Factores causales de enfermedades emergentes y reemergentes transmitidas por artrópodos. El cambio climático.</i> Dr. Enrique Viviente López	2018	22/11/2018
Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia	<i>El ojo clínico, ¿Arte o Ciencia? Phronesis.</i> Dr. D. Bartolomé García Pérez. Académico Correspondiente	2018	20/12/2018





# Índice de materias

## SESION INAUGURAL DEL CURSO 2018

<b>‘Memoria del Curso 2018’</b> <b>Sánchez Alvarez, M<sup>a</sup> Carmen</b> .....	33
---	----

### **‘Discurso Inauguración’**

■ <b>Nuño de la Rosa Pozuelo, José Antonio</b> <i>La medicina nuclear en la Región de Murcia. Estado actual y futuro inmediato</i> .....	37
---	----

## ACADÉMICOS NUMERARIOS

■ <b>Pacheco Guevara, Rafael</b> <i>Hacia la competencia médica desde las evidencias científicas y los valores éticos</i> .....	77
■ <b>González Díaz, Gumersindo</b> <i>La revolución de la Ventilación no invasiva en las Unidades de Cuidados Intensivos</i> .....	101

## ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

■ <b>García Gómez, María Isabel</b> <i>Locura entre rejas</i> .....	141
■ <b>Méndez Martínez, Marcelino</b> <i>La Medicina y el Arte</i> .....	171
■ <b>Pérez Gómez, Cayetano</b> <i>Las Revistas de Higiene en la Región de Murcia</i> .....	211
■ <b>Ramírez Boscá, Ana Adela</b> <i>La piel como tarjeta de visita: espejo de las emociones y de la identidad</i> .....	235
■ <b>Martínez Escribano, Jorge Antonio</b> <i>La piel como expresión de enfermedad y de belleza</i> .....	285
■ <b>García Pérez, Bartolomé</b> <i>Ojo clínico: Sabiduría práctica (PHRONESIS)</i> .....	311

## MESAS REDONDAS

- ‘Enfermedad cardiovascular. Sus comienzos en la edad pediátrica’ ..... 345
- **Hernández García, Isabel**  
*Disfunción endotelial. Acudiendo a las bases del conocimiento de la enfermedad*..... 347
  - **Bosch Giménez, Vicente**  
*Influencia del crecimiento fetal y posnatal en la programación de la enfermedad del adulto* ..... 349
  - **Pastor Rosado, José**  
*Síndrome metabólico en el niño y el adolescente*..... 353
- ‘Avances en la investigación del Riesgo Cardiovascular’ ..... 355
- **Leal Hernández, Mariano**  
*Menopausia y Riesgo Cardiovascular*..... 359
- ‘Gestación subrogada: aspectos éticos, médicos y jurídicos’ ..... 369
- **Patermoster, Mariano**  
*La Maternidad subrogada desde la perspectiva del Consejo de Europa ABSTRACT* ..... 371
- ‘IMIB-Arrixaca (Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria)  
¿Qué es y hacia dónde va?’ ..... 373
- ‘Grupo MiBioPath de la Cátedra de Microbiota humana  
y enfermedades infecciosas’ ..... 377
- **Navarro López, Vicente**  
*Presentación del Grupo MiBioPath* ..... 379
  - **Sánchez Pellicer, Pedro y Navarro López, Vicente**  
*Estudio descriptivo de la microbiota intestinal de pacientes con infección de C. Difficile e individuos portadores de C. Difficile*..... 381
  - **Ruzafa Costas, Beatriz y Navarro López, Vicente**  
*Uso de probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica*..... 385
  - **Méndez Miralles, M<sup>a</sup>. Ángeles y Navarro López, Vicente**  
*La microbiota como marcador predictor de la respuesta al tratamiento en las esclerosis múltiple* ..... 389

## CICLOS TEMÁTICOS

- ‘La Medicina en la pintura’ ..... 395
- **Vicente Ortega, Vicenta**

<b>‘Antibióticos Vs bacterias, amistades peligrosas.</b>	
<b>El tratamiento antibiótico en la encrucijada’</b> .....	403
■ <b>Clavel-Sainz Nolla, Manuel</b>	
<i>Presentación Dr. Daniel López Serrano</i> .....	407
■ <b>López Serrano, Daniel</b>	
<i>Desestabilización de los microdominios de membrana bacterianos</i> <i>inhibe la resistencia a antibióticos en MRSA</i> .....	408
■ <b>Yagüe Guirao, Genoveva</b>	
<i>Resistencia bacteriana en la Región de Murcia</i> .....	409
■ <b>Menasalvas Ruiz, Ana</b>	
<i>Antibióticos en la edad pediátrica</i> .....	411
■ <b>García Vázquez, Elisa</b>	
<i>Los antibióticos en el ámbito hospitalario</i> .....	413
■ <b>Anadón Navarro, Arturo</b>	
<i>Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos</i> .....	415
■ <b>Sidrach de Cardona, Francisco Javier</b>	
<i>Programa oficial control de antibacterianos en producción primaria</i> .....	429
■ <b>Villa López, María Inés</b>	
<i>Líneas de trabajo sobre resistencias a antimicrobianos.</i> <i>Actuaciones en el S.S.A.Z. 2016-2017</i> .....	433
■ <b>Ramis Vidal, Guillermo</b>	
<i>Uso racional de antibióticos: Vacunemos</i> .....	435
■ <b>Crespo Sánchez-Eznarriaga, Belén</b>	
<i>El Plan Nacional de resistencia a los antibióticos</i> .....	438
■ <b>Nebot Monferrer, César</b>	
<i>La lucha contra la resistencia bacteriana y el papel de la farmacia comunitaria</i> .....	439
■ <b>Blázquez Garrido, Rosa María</b>	
<i>Epidemiología. Bacterias resistentes. Estrategias de prevención</i> .....	440
■ <b>Nájera Pérez, María Dolores</b>	
<i>Seguimiento antibiótico en el Hospital</i> .....	441
<b>‘Centenario de la Gripe Española (1918-2018)’</b> .....	443
■ <b>López Azorín, Fernando</b>	
<i>La gripe y la farmacia: un camino conjunto</i> .....	447

## CONFERENCIAS

- ‘50 Años de trasplante cardíaco’ ..... 467  
 ■ **Arcas Meca, Ramón**

## SESIONES INTERNACIONALES

- ‘XV Conmemoración de la Semana del Cerebro en Murcia 2018’ ..... 479
- ‘Mesa Redonda sobre Inmunología y Cáncer’.  
*Día Mundial de la Inmunología* ..... 485
- ‘Mesa Redonda sobre Fibromialgia y su enfoque multidisciplinar’.  
*Día Internacional de la Fibromialgia* ..... 489
- **Tornero Ramos, Carmelo**  
*Fibromialgia: Tratamiento, pronóstico y evolución*..... 491
- **Belmonte García, Lorena**  
*Abordaje psicológico a la fibromialgia*..... 495
- ‘Sigo Siendo yo’. *Día Mundial del Alzheimer*  
 y ‘Prevenir la fragilidad’. *Día Mundial de las Personas Mayores*..... 497

## MEDALLA DE ORO

- **Lorenzo Sáez, Diego**  
*El Cooperativismo Sanitario y la Gestión de ASISA en la Región de Murcia*..... 503

## LA ACADEMIA EN LA HISTORIA

- **Meseguer Huertos, José (1856)**  
*Sobre la aplicación de la pasta sulfo-azafranada para la curación del Cáncer* ..... 513

## OTRAS SESIONES ACADÉMICAS Y CURSOS

- ‘Hipnosis Clínica en la práctica’. *XXXV Edición de los Cursos de Verano*..... 529
- **Belmonte García, Lorena; Padilla del Rey, María Luz**  
**y Carrillo Córdoba, Mariángeles**  
*Conclusiones* ..... 532

## ACTOS SOLEMNES

**Reunión de las Reales Academias de la Región de Murcia.....** 535

**Nueva Junta de Gobierno de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.....** 537

## RESUMEN DE PREMIOS DE LA REAL ACADEMIA

■ **Medina Vico, Pedro P.**

*Los microARNs en el desarrollo tumoral .....* 541

■ **Pecci Lloret, María Pilar**

*Potencialidad de la fibrina de seda como scaffold para reparación y regeneración pulpar ..* 571

## BIBLIOTECA

■ **López González, José**

*Nuevo tesoro de Medicina, sacado de los Aphorismos de la Charidad, según la práctica de muchos Enfermeros Capuchinos, así Españoles como Italianos de Fray Gil de Villalón (1731).....* 595

■ **Relación de libros recibidos en la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia durante el año 2018.....**

599





# Índice de autores

- **Álvarez López, María del Rocío**  
*Discurso de presentación de D. Jorge Antonio Martínez Escribano, como Académico Correspondiente* ..... 279
- **Anadón Navarro, Arturo**  
*Estrategias veterinarias en el control de antibacterianos* ..... 415
- **Arcas Meca, Ramón**  
*50 Años de trasplante cardíaco* ..... 467
- **Belmonte García, Lorena**  
*Abordaje psicológico de la fibromialgia* ..... 495  
*Conclusiones Hipnosis Clínica en la práctica* ..... 532
- **Blázquez Garrido, Rosa María**  
*Epidemiología. Bacterias resistentes. Estrategias de prevención* ..... 440
- **Bosch Giménez, Vicente**  
*Influencia del crecimiento fetal y posnatal en la programación de la enfermedad del adulto* ..... 349
- **Carrillo Córdoba, M<sup>a</sup> Ángeles**  
*Conclusiones Hipnosis Clínica en la práctica* ..... 532
- **Clavel-Sainz Nolla, Manuel**  
*Discurso en el Acto de Inauguración Cruso 2018* ..... 69  
*Palabras de clausura en el acto de recepción de D. Gumersindo González Díaz, en su recepción como Académico Numerario* ..... 137  
*Presentación Dr. Daniel López Serrano* ..... 407
- **Crespo Sánchez-Eznarriaga, Belén**  
*El Plan Nacional de resistencia a los antibióticos* ..... 438
- **Ferrándiz Araujo, Carlos**  
*Discurso de presentación de D. Cayetano Pérez Gómez, como Académico Correspondiente* ..... 207
- **García Gómez, María Isabel**  
*Locura entre Rejas* ..... 143
- **García Pérez, Bartolomé**  
*Ojo clínico: Sabiduría práctica (PHRONESIS)* ..... 311

- **García Vázquez, Elisa**  
*Los antibióticos en el ámbito hospitalario*..... 413
- **González Díaz, Gumersindo**  
*La revolución de la Ventilación no invasiva en las Unidades de Cuidados Intensivos* ..... 101
- **Hernández García, Isabel**  
*Disfunción endotelial. Acudiendo a las bases del conocimiento de la enfermedad* ..... 347
- **Leal Hernández, Mariano**  
*Menopausia y Riesgo Cardiovascular*..... 359
- **López Azorín, Fernando**  
*La gripe y la farmacia: un camino conjunto* ..... 447
- **López González, José**  
*Nuevo tesoro de Medicina, sacado de los Aphorismos de la Charidad, según la práctica de muchos Enfermeros Capuchinos, así Españoles como Italianos de Fray Gil de Villalón (1731)*..... 595
- **López Serrano, Daniel**  
*Desestabilización de los microdominios de membrana bacterianos inhibe la resistencia en MRSA*..... 408
- **Lorenzo Sáez, Diego**  
*El Cooperativismo Sanitario y la Gestión de ASISA en la Región de Murcia*..... 503
- **Madrid García, Ginés**  
*Discurso de contestación a D. Gumersindo González Díaz, en su recepción como Académico Numerario* ..... 129
- **Martínez Escribano, Jorge Antonio**  
*Dermatología: de la ciencia al arte. La piel como expresión de enfermedad y de belleza*... 285
- **Medina Vico, Pedro P.**  
*Los microARNs en el desarrollo tumoral* ..... 543
- **Menasalvas Ruiz, Ana**  
*Antibióticos en la edad pediátrica*..... 411
- **Méndez Martínez, Marcelino**  
*La Medicina y el Arte* ..... 171
- **Méndez Miralles, M<sup>a</sup>. Ángeles**  
*La microbiota como marcador predictor de la respuesta al tratamiento en la esclerosis múltiple*..... 381

- **Meseguer Huertos, José**  
*Sobre la aplicación de la pasta sulfo-azafranada para la curación del Cáncer.....* 513
- **Nájera Pérez, María Dolores**  
*Seguimiento antibiótico en el Hospital .....* 441
- **Navarro López, Vicente**  
*Presentación del Grupo MiBioPath.....* 379  
*Estudio descriptivo de la microbiota intestinal de pacientes con infección  
de C. Difficile e individuos portadores de C. Difficile .....* 381  
*Uso de probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica .....* 385  
*La microbiota como marcador predictor de la respuesta  
al tratamiento en la esclerosis múltiple.....* 381
- **Nebot Monferrer, César**  
*La lucha contra la resistencia bacteriana y el papel de la farmacia comunitaria.....* 439
- **Nuño de la Rosa Pozuelo, José Antonio**  
*La medicina nuclear en la Región de Murcia. Estado actual y futuro inmediato.....* 37
- **Pacheco Guevara, Rafael**  
*Hacia la competencia médica desde las evidencias científicas y los valores éticos.....* 77
- **Padilla del Rey, María Luz**  
*Conclusiones Hipnosis Clínica en la práctica .....* 532
- **Pastor Rosado, José**  
*Síndrome metabólico en el niño y el adolescente.....* 353
- **Paternoster, Mariano**  
*La Maternidad subrogada desde la perspectiva del Consejo de Europa ABSTRACT .....* 371
- **Pecci Lloret, María Pilar**  
*Potencialidad de la fibrina de seda como scaffold para reparación  
y regeneración pulpar .....* 571
- **Pérez Gómez, Cayetano**  
*Las Revistas de Higiene en la Región de Murcia (1904-1906) .....* 211
- **Ramírez Boscá, Ana Adela**  
*La piel como tarjeta de visita: espejo de las emociones y de la identidad .....* 235
- **Ramis Vidal, Guillermo**  
*Uso racional de antibióticos: Vacunemos .....* 435
- **Ruzafa Costas, Beatriz**  
*Uso de probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica.....* 385

- **Sánchez Alvarez, M<sup>a</sup> Carmen**  
*Memoria del Curso 2018*..... 33
- **Sánchez Pellicer, Pedro**  
*Estudio descriptivo de la microbiota intestinal de pacientes con infección de C. Difficile e individuos portadores de C. Difficile*..... 381
- **Sidrach de Cardona, Francisco Javier**  
*Programa oficial control de antibacterianos en producción primaria* ..... 429
- **Toledo Romero, Francisco**  
*Discurso de presentación de D. Bartolomé García Pérez, como Académico Correspondiente* ..... 305
- **Tornero Ramos, Carmelo**  
*Fibromialgia: Tratamiento, pronóstico y evolución*..... 491
- **Vicente Ortega, Vicente**  
*La Medicina en la pintura* ..... 395
- **Vicente Vera, Tomás**  
*Discurso de contestación a D. Rafael Pacheco Guevara, en su recepción como Académico Numerario* ..... 93  
*Discurso de presentación de D. Marcelino Méndez Martínez, como Académico Correspondiente* ..... 167  
*Discurso de presentación de D<sup>a</sup>. Ana Adela Ramírez Boscá, como Académica Correspondiente* ..... 231
- **Villa López, María Inés**  
*Líneas de trabajo sobre resistencias a antimicrobianos. Actuaciones en el S.S.A.Z. 2016-2017* ..... 433
- **Yagüe Guirao, Genoveva**  
*Resistencia bacteriana en la Región de Murcia* ..... 409





Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

Institución bicentenaria fundada en Murcia el 29 de mayo de 1811