

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

**Sangre viva y elocuente:
Lecciones de la historia**

**LECCIÓN INAUGURAL SOLEMNE ACTO DE
APERTURA DEL CURSO 2020 DE LAS
ACADEMIAS CIENTÍFICAS Y CULTURALES DE LA
REGIÓN DE MURCIA**

ILMO. SR. D. VICENTE VICENTE GARCÍA

Murcia, 10 de diciembre de 2019

DISCURSO DE INAUGURACIÓN DEL CURSO 2020 DE
LAS ACADEMIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA A
CARGO DEL ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA REAL
ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN
DE MURCIA

ILMO. SR. D. VICENTE VICENTE GARCÍA

Es un honor y responsabilidad dar la lección de apertura de las siete Academias de nuestra Comunidad que por orden de antigüedad son la Reales Academias de Medicina y Cirugía, Alfonso X El Sabio, Bellas Artes, Legislatura y Jurisprudencia, y las Academias de Farmacia, Ciencias y Veterinaria. La alternancia acordada por todas estas instituciones ha propiciado que sea la Real Academia de Medicina y Cirugía la encargada este año de llevar adelante este acto, y también que, siguiendo el estricto orden de antigüedad que rige la designación del académico que debe impartir este Discurso de Apertura, me corresponda esta misión.

Introducción

Mi tarea profesional recae en el estudio de las enfermedades de la sangre, disciplina conocida como Hematología, y ello obviamente ha determinado el área a la que me referiré esta tarde. Desde tiempos prehistóricos la sangre ha mantenido una fascinación en todas las civilizaciones y culturas. Se le fue otorgando un poder simbólico difícil de igualar, puesto que se le consideró desde los inicios esencia y fuente de vida. No han existido demasiadas diferencias entre culturas, pues tanto en textos antiguos chinos, como en la Biblia, en el Talmud Babilónico o en la cultura griega, romana o azteca, hay una coincidencia: a la sangre se le conceden cualidades mágicas e implicaciones religiosas.

Por otra parte, es bien conocida la referencia tradicional popular a la sangre para referirnos a situaciones que quedan muy bien definidas con el calificativo que utilizemos, sirvan de ejemplo los términos “sangre real”, “sangre azul”, “mala sangre”, “sangre noble”, “pura sangre”, “hermanos de sangre”, “impuros

de sangre”, “me hierve la sangre” o incluso algo más de nuestros días, “sangre de horchata”.

El estudio e interpretación de la sangre a lo largo de la historia y su contribución al desarrollo de la Medicina ha sido, es y será espectacular, pues este fluido esencial para la vida vehiculiza células y proteínas de muy fácil acceso a través de una simple punción venosa.

El desarrollo en las últimas décadas de diferentes herramientas de estudio como la biología celular y molecular, de la inmunología, biotecnología, ciencias ómicas (genómica, proteómica, glicómica, metabolómica, etc...) hace que la generación de conocimiento en torno a la sangre sea abrumadora. Podría haber esbozado este discurso sobre algún aspecto de plena actualidad y con aplicación terapéutica, como la terapia génica en hemofilia o la denominada “cirugía molecular” con la técnica CRISPR de edición de genes, que actualmente protagoniza importantes ensayos clínicos; o hablar sobre terapias con células CAR-T, que vislumbramos que será un avance importante en el tratamiento de enfermedades graves de la sangre. Sin embargo he considerado que ante un público docto tal como el que reúne esta sesión, que posee un profundo conocimiento en disciplinas distintas, pero también en ocasiones distantes, tal vez sería más acertado comentar algunos aspectos que muestran bien a las claras las lecciones que nos da la historia, teniendo como protagonista esa fuente viva que es la sangre, un fluido corporal que para la ciencia es tremendamente elocuente.

Dentro del amplio panorama que se me presentaba en el ámbito de la Hematología, en el que podemos abordar desde

aspectos relacionados con las anemias a hemopatías malignas, transfusión sanguínea, trasplante de médula ósea o consideraciones diagnósticas, me he dejado llevar por un fenómeno que todos conocemos bien, muy frecuente en nuestro medio, como la hemorragia y el evento de la oclusión vascular, conocida como trombosis. ¿Cómo ha sido su interpretación a lo largo de los siglos? Con breves referencias entenderemos fácilmente lo que podemos considerar una de las primeras lecciones de la historia, y es que el camino del progreso en ciencia no es precisamente claro ni recto. En definitiva, la historia nos ha hecho entender que la biología siempre supera a la imaginación.

El sistema hemostático constituye un activo y dinámico mecanismo de defensa del organismo cuya función más relevante es la de mantener constantemente permeable la luz vascular, restablecerla en caso de obstrucción por un fenómeno trombótico y reparar la lesión en la pared del vaso para impedir una excesiva pérdida sanguínea. Las manifestaciones clínicas de su desequilibrio serán la tendencia hemorrágica o la trombótica, y a lo largo de la historia su interpretación ha sido, cuanto menos, llamativa.

Las primeras lecciones

La hemorragia ha sido un elemento destacado desde los primeros vestigios de civilización. Su existencia queda reflejada en las pinturas que adornan las Cuevas de Altamira, auténtica Capilla Sixtina del Paleolítico, donde la hemorragia es el elemento relevante del bisonte herido y se relaciona con la muerte. A lo largo de muchos años de historia el sangrado ha sido uno de los focos de atención del devenir de pueblos e

imperios, teniendo en cuenta las reinas y príncipes herederos fallecidos durante el parto por hemorragias.

Desde muy antiguo la sangría era utilizada como un mecanismo terapéutico. Sin embargo, el estudio de por qué cesaba la hemorragia tras una herida fue un continuo enigma que nadie se planteaba descifrar. Se observó que si la sangre se agitaba de forma continua y se iban retirando las fibras que aparecían (lo que hoy conocemos como fibrina), la sangre se mantenía en un estado fluido. Sin embargo, durante siglos no se llegó a relacionar la formación de esa malla fibrosa con el mecanismo responsable de dejar de sangrar.

Las personas que generaron las primeras hipótesis y planteamientos médicos relacionados con las características y propiedades de la sangre fueron cuatro gigantes de la historia de todos los tiempos: Hipócrates, Aristóteles, Celso y Galeno. Ellos resumirían el fenómeno de la parada de la hemorragia en cuatro grandes teorías: el enfriamiento, el contacto con el aire, la detención del movimiento de la sangre y la pérdida de la fuerza vital.

Hipócrates y Aristóteles explicaron el proceso de coagulación de la sangre a través de la solidificación por enfriamiento. Galeno tomó esas teorías y sostenía que la sangre, al alejarse del corazón, pierde paulatinamente el calor innato. Ese enfriamiento hace que se espese y se coagule, de manera similar a la transformación del agua en hielo. Cuando la sangre sale de los vasos por una herida, el contacto con el aire la enfría y la coagula. Ellos hicieron referencia en sus escritos al fenómeno de la coagulación, más en concreto al hecho de que la sangre se

“cuajaba” al enfriarse. De ahí la denominación de cuajo o coágulo.

En esta larga fase -que podemos denominar prehistoria del sistema hemostático- se hicieron las primeras observaciones que posteriormente se asociarían a una manifestación clínica de patología propia del sistema hemostático. Se identificaron procesos hemorrágicos en el nacimiento, conocidos como “hemorragia” (amigo de las hemorragias), que posteriormente se denominaron genéricamente como hemofilias. Desde la antigüedad los rabinos realizaban la circuncisión a todos los varones recién nacidos. El Rabino Judá estableció aproximadamente en el año doscientos de nuestra era que si dos hermanos sucesivos de la misma madre morían desangrados en el acto de la circuncisión el tercero estaba excusado de este procedimiento. Tal vez sea el primer reconocimiento de enfermedades hemorrágicas hereditarias.

El cordobés Maimónides, en el siglo XII fue más allá y estableció que las madres que daban a luz hijos varones con problemas hemorrágicos los seguirían dando, independientemente de quién fuera el padre. Estos son los primeros ejemplos que asociaban una enfermedad hemorrágica congénita con una transmisión ligada al sexo, donde la mujer era la portadora pero la clínica hemorrágica se presentaba solamente en varones, una idea que precedió en siglos a las hipótesis de Mendel.

Precisamente en esa época del siglo XII se hace la primera descripción clínica de un evento oclusivo vascular, es decir una trombosis, complicación que es una de las principales causas de muerte en nuestros días, y que puede manifestarse como infarto

de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar o trombosis venosa. Al contrario de los numerosos comentarios que hay de las diátesis hemorrágicas en la antigüedad, es sorprendente la carencia de referencias al fenómeno trombótico más frecuente, la trombosis venosa profunda. Ni tampoco las hay en las antiguas civilizaciones egipcia, persa, romana, griega o en las civilizaciones mesoamericanas.

El primer caso asociado en la historia a la trombosis venosa profunda se encuentra en un documento de la Biblioteca Nacional de París, datado en el siglo XIII. Se describe a un joven de 20 años de nombre Raoul, que mostraba una importante inflamación en el muslo derecho que se extendió a la rodilla, con aparición de úlceras en la pierna al cabo de unos días. Fue visto por un cirujano de la época, que con mucho sentido común, ya indicó que ese cuadro no debía someterse a procedimiento quirúrgico y aconsejó esperar y ver. Como el joven no mejoraba optó por ir a la Iglesia de San Denis, donde estaba enterrado San Luis IX. Tras rezar ante su tumba, se cubrió la pierna del polvo de la sepultura. Curiosamente la pierna curó. El hecho de que fuera considerado un milagro del santo posiblemente aseguró que nos llegase como la primera referencia de trombosis venosa profunda de la historia.

Lecciones más recientes

Hubo que esperar al siglo XVII para conseguir la primera descripción clínica detallada de trombosis venosa profunda, que corresponde al inglés R. Wiseman, médico de Carlos II. Él describiría cómo la mujer de su farmacéutico, después de un parto difícil, presentó dolor con inflamación en la pierna derecha, con cambio de color. Las siguientes asociaciones son ya

del siglo XIX, cuando J. Ferrier asoció la trombosis venosa con inmovilización prolongada; Armand Trousseau lo haría con el cáncer; Thomas Spencer Wells con cirugía; y ya en el siglo XX se relacionaría con fracturas óseas.

En cuanto al mecanismo por el que se generaba un cuadro clínico como el descrito, fueron Hunter y su escuela los que consideraron que se debía al cierre de la circulación por un coágulo. Concretamente hubo que esperar al 1720, para que el cirujano francés Jean Louis Petit indicase que la hemostasia observada al amputar una pierna era el resultado de la formación de coágulos en los vasos sanguíneos.

Junto a los datos clínicos objetivos cada época realizó su contribución, desvelando un poco más el mecanismo del sistema hemostático y su relación con la manifestación clínica. No podemos hacer una revisión pormenorizada de los logros que se iban alcanzando en los últimos siglos, pero si me referiré a los aspectos que se pueden considerar cruciales en el conocimiento del sistema hemostático.

Con el descubrimiento del microscopio, a finales del siglo XVII e inicios del XVIII surgieron ideas, cuanto menos curiosas, para explicar la aparición de las fibras de la sangre. Leeuwenhoek postulaba que los glóbulos rojos libaban de su interior un suero capaz de solidificar en fibras, sugiriendo junto a Malpighi que el proceso de la coagulación se generaba cuando se formaban esas fibras. Precisamente gracias al microscopio se pudieron identificar unos corpúsculos descritos como el "polvo de la sangre" que corresponden a las plaquetas y, que como sabemos hoy en día, juegan un papel primordial en el sistema hemostático del organismo.

Pronto se relacionó la ausencia de plaquetas con un cuadro clínico hemorrágico descrito en el siglo XVI por Amatus Lusitanus, un portugués que estudió Medicina en la Universidad de Salamanca, y que la bautizó como púrpura, aunque la descripción detallada y el reconocimiento de su descripción recayó en el alemán Paul Gottlieb Werlhof, profesor de la universidad de Gotinga. Ya entonces quedó de manifiesto la importancia de que los hallazgos científicos alcancen amplia difusión.

Se llega al siglo XIX con unos conocimientos exigüos del sistema hemostático. Durante siglos se fueron alternando teorías de por qué la sangre pasaba a la fase fibrosa (a la formación del “cuajo”, el coágulo). Todas estas teorías fueron recogidas a principios de siglo XIX en lo que constituye la primera historia de la coagulación sanguínea, una magnífica obra del holandés J.C Schroeder van der Kolk, que fue su tesis doctoral.

Las teorías vigentes, y que habían ido sucediéndose, en realidad eran interpretaciones de lo establecido siglos atrás por Hipócrates, Aristóteles, Celso y Galeno, que ya hemos comentado. Pero, afortunadamente, a primeros del siglo XIX van a surgir una serie de observaciones y descubrimientos que supondrán un importante avance en el conocimiento del sistema hemostático.

Hammarsten identificó una sustancia importante para la formación de la fibra plasmática, el fibrinógeno, llegando a demostrar que era elemento precursor de la parte conocida como “elemento fibroso” de la sangre. Contemporáneamente se van creando las bases de lo que llegará a ser la teoría enzimática de la coagulación de la sangre, debida a los trabajos de

Buchanan, Schmidt y Pekelharing. Alexander Buchanan, cirujano escocés describió la capacidad de coagular de distintos fluidos orgánicos, siendo especialmente rápido cuando se añadía suero. De esta observación dedujo que algo se generaba en el suero capaz de activar la formación de fibrina. Había descubierto la trombina. Desafortunadamente estos resultados tuvieron poca difusión y fueron olvidados y tuvieron que ser redescubiertos 30 años después por el estonio Alexander Schmidt.

Todas las reacciones anteriores podían llevarse a cabo en la presencia de calcio, como demostraron M. Arthus y el italiano Sabbatini, que venían a confirmar la intuición de Paracelso, que 400 años antes había sugerido la importancia del calcio (del que nada se sabía) para el sistema de la coagulación. En concreto Sabbatini con el uso del citrato mantenía la sangre sin coagular en solución, aspecto crucial para posteriores estudios, así como para el mantenimiento de la sangre y su uso terapéutico.

Todos esos conocimientos propician que el siglo XX se inicie con la propuesta del ruso Paul Morawitz, un sistema enzimático de la coagulación sanguínea que fue considerado entonces tremendamente complejo. Esta teoría se mantuvo vigente con pocas aportaciones durante cuarenta años, pero fue lo suficientemente atractiva para atraer la atención de numerosos grupos de investigación que tras el estudio de anomalías hemorrágicas hereditarias propiciaron la descripción de proteínas que eran deficientes o estaban ausentes en el plasma responsable de esa anomalía.

Comentaremos algunos ejemplos que además pudieron tener su impacto en la historia real de Europa. En concreto me

refiero a la enfermedad hemorrágica hereditaria por excelencia: la hemofilia.

La hemofilia, conocida como enfermedad de la realeza, afectó transitoriamente a la Casa Real española. Esta enfermedad real tuvo su punto de arranque en la Reina Victoria de Inglaterra, que tuvo nueve hijos. Varias de las hijas fueron portadoras de la enfermedad y la transmitieron a un buen número de descendientes varones en diversas Casas Reales europeas, entre ellas la española.

Posiblemente la transmisión de mayor impacto se presentó en la realeza Rusa, con el tan conocido caso del Príncipe Alexis, hijo del último Zar Nicolás y la reina Alejandra, al divulgarse las curiosas historias de la persona que participó en los cuidados del niño hemofílico, el místico ruso Grigori Rasputín. Las otras Casas Reales afectadas por la hemofilia fueron la danesa, la de Prusia y la española.

En nuestra historia sabemos que de los cuatro hijos varones que tuvo Alfonso XIII dos fueron hemofílicos, Gonzalo y Alfonso, mientras que Jaime y Juan (abuelo del actual Rey Felipe VI) no tuvieron la enfermedad. Posteriormente no se ha dado ningún caso más de hemofilia en la familia, ni se han conocido casos de mujeres portadoras, lo que lleva a presumir que la hemofilia se ha extinguido en la Casa Real española.

En un principio la hemofilia se atribuyó a la deficiencia de un factor de la coagulación, que se denominó Factor VIII, pero en 1947 el argentino Alfredo Pawlosky demostró que la mezcla de sangre de dos hemofílicos con cuadros clínicos indistinguibles corregía mutuamente el defecto de coagulación, lo que indicaba la existencia de dos tipos de hemofilia, la Hemofilia A (la más

frecuente), y la B, por deficiencia del Factor IX. Precisamente la escuela de Oxford se encargó de aclarar las diferencias entre estos procesos, cuya descripción no estuvo exenta de anécdota.

En 1951 la revista científica *British Medical Journal* publicó un artículo de Rosa María Biggs, hematóloga muy relevante de Oxford, donde describía la primera deficiencia de Factor IX que denominó enfermedad de Christmas pues correspondía al apellido del primer paciente de la serie de los siete casos publicados. Y aquí me gustaría relatar una anécdota. Dos lectores remitieron cartas al editor de la revista quejándose de que, guiados por el título, esperaban leer un artículo relacionado con la Navidad pero se encontraron con la descripción de una enfermedad que no era estacional y que, además, mostraba la descripción de un test complejísimo para su diagnóstico. Uno de los lectores se felicitaba, con un poco de sorna, porque el segundo enfermo descrito en el artículo no se apellidase EASTER (Pascua), pues a la Navidad le seguiría la Pascua.

Como es natural, a la Dra. Biggs no le gustaron estos comentarios y contestó que “Enfermedad de Christmas” era indudablemente mejor denominación que “Enfermedad de Biggs-Douglas-Macfarlane-Merskey-OBrien-Pitney”, autores del trabajo, y añadía que probablemente con ese largo nombre nadie habría leído el artículo. También en esa carta se proponía por primera vez establecer una clasificación internacional de los factores de coagulación, usando números, y añadía la Dra. Biggs, haciendo gala de un fino humor británico, que de esta forma se podía prevenir la tentación de denominar al precursor del factor antihemofílico B el factor de Christmas Eve (factor de la víspera de Pascua, o de nuestra Nochebuena).

El estudio de pacientes con problemas hemorrágicos apoyado en sólidos estudios biológicos llevó a descubrir nuevas anomalías y de esa forma se fue completando el “puzzle” del sistema de la coagulación sanguínea. Ello dio lugar a la elaboración en dos laboratorios diferentes, uno europeo y otro norteamericano, de la descripción del esquema del sistema de la coagulación sanguínea, que se publicó casi simultáneamente en 1964 en las revistas *Nature* y *Science*.

La descripción europea fue realizada por Robert G. Macfarlane (Oxford), y la otra por Oscar Ratnoff y Earl Davie (Cleveland). Eran publicaciones absolutamente coincidentes, si bien venían diferenciadas de alguna forma por la idiosincrasia de la procedencia de los equipos de trabajo: el grupo europeo lo denominó “cascada de la coagulación sanguínea”, mientras que el americano lo llamó “catarata de la coagulación sanguínea”. Al margen de estas curiosas apreciaciones lo que quedó claro es que se abría un nuevo concepto en biología, el de “proteólisis parcial”, donde una proteína actuaba de substrato y una vez activada o proteolizada era capaz de activar a un nuevo substrato, generando en su fase final cantidad de trombina, enzima crucial del sistema hemostático, responsable entre otras muchas cosas del paso de fibrinógeno a fibrina.

En las dos décadas consecutivas el sistema enzimático de la coagulación sanguínea se fue completando y haciendo más complejo. A este concepto “enzimático” del sistema hemostático, ya en la última década del Siglo XX se va incorporando el componente o fase celular, donde además de las plaquetas se incluyen células circulantes como monocitos que participarán activamente en mantener un sistema hemostático equilibrado y capaz de responder ante agresiones que propician

el sangrado o la trombosis. De esta manera ya sabemos que el simple sistema enzimático con el que se había descrito el sistema hemostático es mucho más complejo y en realidad es expresión de la interacción de tres sistemas de defensa del organismo, como son el sistema de la coagulación sanguínea, el sistema inflamatorio y el sistema de la inmunidad innata.

Terapia anticoagulante

No podemos dejar de hacer una referencia a aspectos singulares acontecidos a lo largo de la historia en terapia anticoagulante, que la toman hoy en día casi el 2 por 100 de la población de países occidentales.

Precisamente durante la Edad Media, cuando tenían lugar grandes peregrinajes a importantes monasterios, especialmente a Santiago de Compostela, con afluencia de peregrinos de toda Europa, era muy común que los peregrinos al llegar a los lugares de reposo tras largas caminatas sufrieran edemas en las piernas por los grandes esfuerzos físicos realizados.

Una gran parte de los peregrinos se veían reconfortados y aliviados al proporcionar a sus pies baños de agua con sanguijuelas, experimentando notable mejoría. Aunque por entonces se dieron explicaciones un poco curiosas y a veces “espirituales” para justificar ese efecto, hoy es fácil de explicar, pues sabemos que los caminantes, tras la mordedura de las sanguijuelas, recibían dosis repetidas de hirudina, sustancia que actualmente utilizamos como un buen anticoagulante para favorecer la circulación.

Otra lección importante de la historia viene del descubrimiento de los anticoagulantes orales o antivitaminas K, fundamento del conocido fármaco *Sintrom*. Esto aporta un claro

ejemplo de la importancia de la colaboración clínica y la necesidad de estudios más básicos, pues sin lugar a dudas la interacción propició la aparición de un medicamento que posiblemente sea de los más efectivos hasta la fecha para evitar morbilidad y mortalidad.

En 1920, el danés Carl Dam estaba realizando sus estudios postdoctorales investigando el efecto de la dieta baja en colesterol en pollos y sometía el alimento a una absorción del colesterol. Curiosamente tuvo que experimentar la frustración de ver que su estudio era poco fructífero al comprobar cómo los pollos así alimentados morían por hemorragia. Le pareció muy interesante esta observación y cambió el objetivo de su trabajo para poder comprobar cómo una sustancia que llamó vitamina K - coagulación” en danés empieza por K- era necesaria en el organismo para un normal sistema hemostático. Poco más adelante, con los estudios de Doisy, que purificó la vitamina K y profundizó en el mecanismo de su funcionamiento, se esclareció el mecanismo de acción hemostático de la vitamina K y en 1943, se les concedió a ambos el Premio Nobel.

Al finalizar la década de los años 20 tanto Estados Unidos como Canadá atravesaban la grave crisis económica conocida como la Gran Depresión. Como era más barato alimentar al ganado con trébol dulce en vez de alfalfa, muchos agricultores optaron por ello. Sin embargo, apareció un efecto terrible, coincidente en las épocas de mayor humedad, y es que el ganado moría de cuadros hemorrágicos intensos. El mecanismo de ese efecto pudo investigarse gracias a la tenacidad de un granjero de Wisconsin, que al comprobar que su ganado se moría cogió una res muerta, una lechera con sangre del animal (que permanecía sin coagular) y 50 kilos de trébol dulce para desplazarse a

Madison, a 190 millas de su granja, porque allí se encontraba el Centro de Referencia de Estudios de Ganadería y de Agricultura. Al llegar, era un sábado por la tarde, se encontró el centro cerrado, pero fiel a su empeño, llamó al edificio vecino, que correspondía a un laboratorio de bioquímica de la universidad. Allí encontraría trabajando a Carl Link, quien se interesó mucho por el problema del granjero y se planteó estudiarlo.

Durante los años que duró la investigación Link comprobó que el trébol dulce en sí no era tóxico, pero cuando se humedecía y ejercían su acción determinadas bacterias, el compuesto de cumarina se transformaba en hidroxycumarina, uniéndose dos moléculas y dando lugar a la bis-hidroxycumarina, que ejercía una acción anticoagulante muy eficaz. Adicionalmente Link demostró que la administración de vitamina K revertía la acción. En su laboratorio prepararon cerca de 100 compuestos sintéticos, siendo el 42 el más potente. Lo llamó *Warfarin*, uniendo las iniciales de la fundación que financió la investigación (Wisconsin Alumni Research Foundation) con el sufijo “-rina”, por ser un derivado de la cumarina.

Este producto fue inicialmente un potente raticida y, como era previsible, costaba mucho trabajo su incorporación a la clínica, pero el hecho de que al propio presidente de los Estados Unidos, Dwight Eisenhower, se le prescribiera como anticoagulante al padecer una trombosis, hizo que la terapia con warfarina se extendiera, ya que “lo que es bueno para un héroe y presidente de los Estados Unidos debe ser bueno para todos, aunque sea un raticida”. Desde hace casi 70 años es un fármaco de uso universal y el descubrimiento del efecto anticoagulante de la warfarina justificó que Carl Link recibiese el Premio Nobel.

Entender lo pasado

Existen muchas otras enseñanzas derivadas de la perseverancia y de no dejar pasar hechos y circunstancias que, en principio, pueden aparecer irrelevantes o alejados de tu interés, pero en aras de no prolongar excesivamente esta presentación quisiera referirme solamente a algunos ejemplos rápidos sobre cómo el desarrollo científico que estamos viviendo nos puede ayudar a comprender determinadas situaciones de lo acontecido en la historia de la humanidad.

Durante los últimos veinticinco años se ha puesto en evidencia la tremenda complejidad del sistema hemostático, en el que participan de forma concomitante un amplio número de proteínas plasmáticas y elementos celulares promiscuos y versátiles. Precisamente esa complejidad ha sido incluso utilizada como argumento de discusión entre las corrientes filosóficas de los "creacionistas" frente a los "evolucionistas".

Los avances en biología molecular han permitido construir una posible ruta de evolución del sistema hemostático, cuyo mecanismo de ensamblaje, mediante la duplicación de genes y la combinación aleatoria de exones, tuvo lugar durante un corto periodo de unos 50 millones de años. Durante los siguientes 450 millones de años el sistema hemostático solamente ha experimentado pequeñas modificaciones. Estos datos explican el alto grado de homología entre las proteínas que forman parte del propio sistema de coagulación y las pequeñas diferencias observadas entre especies.

El sistema hemostático más sencillo del que actualmente tenemos constancia es el del limulus, un "fósil vivo" de 500 millones de años de antigüedad. Su sistema hemostático se

circunscribe a sus células circulantes (hemocitos), cuya función es la de formar un tapón ante agresiones físicas externas o en respuesta a una invasión de un germen, neutralizando la lesión o al germen con la producción de una sustancia gelatinosa. Un sistema tan simple de respuesta presenta ya algunas de las características propias del sistema totalmente desarrollado de los vertebrados superiores. En definitiva, es la primera versión y descripción de la interacción de dos sistemas de defensa del organismo, que son los de la coagulación y la inmunidad innata, y aunque las primeras pistas se vieran hace 500 millones de años, este es un descubrimiento relevante de 2012, cuando esa interacción se comenzó a denominar inmunotrombosis.

Por otra parte, hace unos años el estudio de tejidos de miembros fallecidos de la Casa Real española consiguió la evidencia de que el tipo de hemofilia que afectó a las Casas Reales Europeas fue una deficiencia de Factor IX, por tanto una hemofilia B, en vez de la supuesta Hemofilia A que se pensaba que habían padecido.

Finalmente, estudios de trombofilia hereditaria y arqueogenética, donde nuestro grupo de investigación ha tenido una especial dedicación, nos llevan a interpretar cambios biológicos que tenemos que afrontar con la evolución de hábitos de vida de la humanidad. Durante siglos un riesgo evidente por las condiciones de vida era la hemorragia, por ello se comprenden ciertas modificaciones adaptativas del sistema hemostático aparecidas hace miles de años para prevenirla, como la aparición de ciertas proteínas (Factor V Leiden, Protrombina 20210A o deficiencia de FXI). Pero los tiempos han cambiado y de ser sociedades físicamente muy activas y aguerridas hemos pasado con bastante celeridad a la era del

sedentarismo, y la aparición de variantes genéticas como mecanismo de defensa contra la hemorragia hoy podría haber evolucionado a factores que incrementan el riesgo de trombosis.

Lecciones de la historia

Hemos expuesto una pequeña muestra de hechos acontecidos a lo largo de la historia en una parte de la Hematología, la de la Hemostasia y Trombosis, de la que se extraen enseñanzas que podríamos definir como “lecciones de la historia”.

La primera lección que debemos aprender es que el camino del progreso en ciencia es cualquier cosa menos rectilíneo. En ciencia un concepto aunque parezca plausible y adecuado al conocimiento dominante en una época no tiene por qué ser correcto. En definitiva un hecho que fue considerado una verdad inamovible, puede que hoy no lo sea y mañana esa verdad puede ser también diferente. En definitiva, la biología siempre supera a la imaginación.

La historia nos enseña que muchos son los que miran pero muy pocos los que ven. Solamente personas excepcionales son capaces de reconocer hechos o manifestaciones inusuales. La serendipia, que a lo largo de la historia sin duda ha tenido una influencia determinante en muchos logros, ha sido rozada y toqueteada por muchos pero su correcta interpretación ha estado al alcance de muy pocos. Muchos podemos plantear preguntas o problemas, pero también hay que ser consciente de que pocos tienen la imaginación, energía y tenacidad para mantener la búsqueda de una respuesta adecuada.

La tecnología es muy importante pero sigue siendo crucial la aplicación del sentido científico.

No deberíamos establecer distinciones entre investigación de ciencia básica o de ciencia aplicada. Lo que nos enseña la historia es que tendríamos que distinguir entre investigación buena o mala, y que es imprescindible una integración adecuada del conocimiento multidisciplinario para conseguir el progreso.

Podríamos continuar reflexionando sobre otras muchas cuestiones que nos enseña la historia, pero no parece aconsejable prolongar más este discurso. Me permitiré finalizar con algo que debemos tener presente todos los que nos acercamos al mundo de la investigación, y es que los mayores y aquellos con responsabilidades docentes e investigadoras debemos ser humildes, mientras que los jóvenes que se inician en investigación debemos enseñarles a que cultiven con generosidad el escepticismo.

Muchas gracias.

BIBLIOGRAFÍA

A. Rubio y J.F. Lucía. Hemofilia: Historia y Realeza. Zaragoza, España. Asociación de Hemofilia de Aragón y Rioja, 1999.

A.V. Hoffbrand and B Fantini. A century of Hematology. Philadelphia, Estados Unidos. W.B. Saunders Company, 1999.

C. Dreyfus. Some Milestones in the History of Hematology. New York & London. Grune & Stratton, Inc., 1956.

Ch.A. Owen. A history of blood coagulation (2001). Rochester, Minnesota, Estados Unidos. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2001.

M.M. Wintrobe. Blood, pure and eloquent. A story of Discovery, of people, and ideas. New York, Estados Unidos. McGraw-Hill Book Company, 1980.

P.A. Owren. The Golden era of Haemostasis. Oslo, Noruega. Gazettebok, 2005.