



INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS
Y
COMUNICACIONES



ZARAGOZA
31 DE DICIEMBRE DE 2017
Vol. CX



INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS
Y
COMUNICACIONES



ZARAGOZA
31 DE DICIEMBRE DE 2017
Vol. CX

La Real Academia de Medicina de Zaragoza no se hace solidaria, ni asume ninguna responsabilidad relativa al contenido y a las opiniones en materia científica de los trabajos objeto de la presente publicación.

Conferencias Vol. CX

Depósito legal: Z-1.372-2018

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina

Plaza Basilio Paraíso, 4 (antiguas Facultades de Medicina y Ciencias)

50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Imprenta Provincial de Zaragoza

ÍNDICE

Solemne Sesión Inaugural el día 19 de enero de 2017: <i>El caos y la medicina</i> , por el Ilmo. Sr. D. Miguel Anderiz López	9
Sesión científica el día 2 de febrero de 2017: <i>La epigenética y el epigenoma: un paso fundamental en la medicina de precisión</i> , por la Ilma. Sra. D ^a . M ^a Victoria Arruga Laviña. Presentada por la Ilma. Sra. D ^a Caridad Sánchez Acedo	11
Sesión científica el día 16 de febrero de 2017: <i>Más allá de la artritis</i> , por la Dra. D ^a Concepción Delgado Beltrán. Presentada por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado	49
Solemne Sesión Necrológica del día 2 de marzo de 2017 en memoria del Académico de Número Excmo. Sr. D. Manuel Bueno Sánchez, intervienen: Ilmo. Sr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes, Ilmo. Sr. D. José Antonio Bascuas Asta e Ilmo. Sr. D. Heraclio Martínez Hernández	65
Solemne Sesión de Recepción el día 16 de marzo de 2017 del Académico Electo Ilmo. Sr. Dr. D. Carlos Martín Montañés: <i>MTBVAC, una nueva vacuna contra la tuberculosis: del laboratorio, a los ensayos clínicos en países endémicos</i> . Discurso de contestación a cargo del Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel	89
Sesión científica conjunta Real Academia de Medicina y Aula Montpellier el día 30 de marzo de 2017: <i>La Biopsia Líquida</i> por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio García. Presentado por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado	91
Sesión científica del día 6 de abril de 2017: <i>Medicina y botánica de los monjes del Monasterio de Piedra. Aproximación histórica y artística</i> , por la Dra. D ^a Pilar Bosqued Lacambra	93
Sesión científica del día 20 de abril de 2017: <i>El cáncer en el sector sanitario de Teruel: Experiencia de un registro de tumores</i> , por el Dr. D. José Ángel Muniesa Soriano. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Gregorio García Julián	133
Solemne Sesión de Recepción el día 4 de mayo de 2017 del Académico de Honor Electo Excmo. Sr. Dr. D. Luís Oro Giral: <i>Política científica: de Ramón y Cajal a nuestros días</i> . La laudatio a cargo del Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado	155
III Jornada Temática de la Real Academia de Medicina y Aula Montpellier, el día 11 de mayo de 2017: Atención Médica en la Urgencia Hospitalaria. <i>Urgencias Generales. Aspectos Organizativos</i> por el Dr. D. Javier Povar Marco; <i>Urgencias Emergentes</i> por el Dr. D. Miguel Rivas Jiménez; <i>Urgencias Traumatológicas</i> por el Dr. D. Evelio Navarro García, <i>Urgencias Pediátricas</i> por la Dra. Purificación Ventura Faci ,y <i>Urgencias Ginecológico-Obstétricas</i> por el Dr. D. Sergio Castán Mateo	157
Sesión científica del día 18 de mayo de 2017: <i>Papel del laboratorio en el manejo clínico del paciente con cáncer</i> , por el Dr. D. Antonio M. Ballesta Gimeno. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Juan Pié Juste	159

Sesión científica del día 1 de junio de 2017: <i>Innovación farmacéutica y su evolución: Medicamentos genéricos y biosimilares</i> , por el Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas	161
Sesión científica del día 5 de octubre de 2017: <i>El desafío tecnológico de los cultivos transgénicos: ventajas y riesgos</i> , por D ^a M ^a Carmen Rubio Luna y D. Miguel Alfonso Lozano. Presentados por el Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado	171
Sesión científica del día 19 de octubre de 2017: <i>Nuevos anticoagulantes, nuevas perspectivas</i> , por el Dr. D. Pedro Corona Virón. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Eduardo Coscolín Fuertes	179
Sesión Científica del día 2 de noviembre de 2017: <i>La Escuela de Farmacología de Zaragoza. A propósito del centenario del nacimiento del Académico de Honor Excmo. Sr. D. Manuel Armijo Valenzuela</i> , intervienen: Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga, Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado y Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel	187
Solemne Sesión de apertura del curso de las Academias de Aragón del día 8 de noviembre de 2017: <i>La Real Academia de Nobles y Bellas Artes de San Luis celebra sus 225 primeros años</i> , por el Excmo. Sr. D. Juan Antonio Cremades Sanz-Pastor	203
Sesión científica de la Real Academia de Medicina y Analiza, el día 9 de noviembre de 2017: <i>Cáncer de mama, laboratorio y Clínica: nuevas perspectivas de diagnóstico y tratamiento. Cáncer de mama: del fenotipo del siglo XX a las plataformas genómicas</i> por el Dr. D. Xavier Puig, <i>Cirugía del Cáncer de mama: más que nunca multidisciplinar</i> por el Dr. D. Augusto García Villanueva, y <i>Cáncer de mama: personalización del tratamiento sistémico</i> por el Dr. D. Antonio Antón Torres	205
Sesión científica el día 16 de noviembre de 2017: <i>El cambio climático y su impacto en la salud</i> por el Ilmo. Sr. D. José Ramón Huerta Blanco	207
Solemne Sesión de Recepción y de Clausura del Curso 2017 del día 14 de diciembre de 2017 del Académico de Honor Electo Excmo. Sr. Dr. D. Carlos López-Otín: <i>Medicina personalizada, dataísmo y biocracia. La laudatio a cargo</i> del Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero	209
Premio Real Academia de Medicina 2017. Título: <i>Situación actual de la endocarditis infecciosa en España, datos en base a un registro nacional. Lema: Todo lo que no avanza, retrocede.</i> Por el Dr. D. Juan Bustamante Munguira	211
Premio Analiza & Montpellier laboratorio 2017. Tesis Doctoral: <i>Epidemiología y caracterización de mecanismos de resistencia de carbapenems en Pseudomonas aeruginosa de muestras clínicas y de portadores fecales.</i> Por la Dra. D ^a . Alba Bellés Bellés	215
Premio Previsión Sanitaria Nacional 2017. Título: <i>Cribado de defectos refractivos en la población infantil de la ciudad de Bebedjia. Logone Oriental. República de Chad. Lema: Educando contra la ceguera.</i> Por el Dr. D. Enrique Mínguez Muro (Fundación Ilumináfrica)	219

CONFERENCIAS
Y
COMUNICACIONES

Pronunciadas en la sede
de la Real Academia de Medicina
de Zaragoza en el año 2017

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL
DEL DÍA 19 DE ENERO DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

EL CAOS Y LA MEDICINA

DISCURSO INAUGURAL POR EL
ILMO. SR. D. MIGUEL ANDERIZ LÓPEZ
ACADÉMICO DE NÚMERO

*Publicado en tomo aparte.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 2 DE FEBRERO DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

LA EPIGENÉTICA Y EL EPIGENOMA:
UN PASO FUNDAMENTAL
EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN

POR LA
ILMA. SRA. D^a M^a VICTORIA ARRUGA LAVIÑA
ACADÉMICA DE NÚMERO DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FÍSICO-QUÍMICAS Y NATURALES DE ZARAGOZA.
CATEDRÁTICA EMERITA DE LA FACULTAD DE VETERINARIA
DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

PRESENTADA POR LA
ILMA. SRA. D^a. CARIDAD SÁNCHEZ ACEDO
ACADÉMICA DE NÚMERO

Excmo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina

Excelentísimas autoridades

Ilmos Señores Académicos, Sras y Señores.

Agradezco a los miembros de la Real Academia de Medicina y en particular a su presidente, la distinción y el honor que supone para mí, efectuar ante esta docta corporación la presentación de la profesora Doña María Victoria Arruga Laviña, excelente universitaria con quien me une una profunda y dilatada amistad y nada hay más agradable que recordar y alabar aquellos a los que se quiere y admira, porque la amistad verdadera es la que el viento no puede llevarse y la distancia no puede separar.

La profesora Arruga, nació en Perdiguera localidad situada al pie de la Sierra de Alcubierre, dónde cursó la enseñanza primaria con unas profesoras que según sus propias palabras despertaron su vocación por el estudio para penetrar en el mundo del saber.

Posteriormente cursó el bachillerato en el Instituto Miguel Servet de Zaragoza, destacando como alumna responsable y competente y en 1970 ingresa en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza, demostrando una clara vocación por la Biología, por lo cual se traslada a la Universidad de Navarra dónde obtuvo brillantemente en 1975 el grado de Licenciada en Ciencias Biológicas.

Este mismo año con una Beca del plan de Formación del Personal Docente e Investigador, se incorpora en el departamento de Genética de la Facultad de Veterinaria de nuestra Universidad, para iniciar su Tesis doctoral, y en 1980 obtiene en la Universidad central de Barcelona, el título de doctor en Ciencias Biológicas con la calificación de Sobresaliente cum laude.

Durante estos años, tanto la docencia como la investigación han estado unidas a lo largo de su fructífera y sólida vida universitaria como profesor ayudante, prof. adjunto interino, profesor titular en 1984 y catedrático de Genética en la Facultad de Veterinaria de nuestra Universidad desde el año 2010.

Efectivamente, una de las muchas aportaciones que ha realizado nuestra conferenciante en su vida profesional, ha sido su compromiso docente. Ha impartido numerosas conferencias, Master, cursos de postgrado en Universidades, Instituciones y Sociedades científicas, como el Instituto de Genética de la Academia Polaca de Jaszcebic, el Instituto Nacional Agrario INIA, y en las Universidades de Córdoba, Mallorca, y Montevideo (Uruguay) entre otras.

Sus discípulos resaltan su magisterio realizado con seriedad, rigor y honestidad y sus aptitudes pedagógicas, transmitiendo inquietudes y conocimiento con calor y entusiasmo. Buen ejemplo de ello, es la dirección de 10 tesinas y trabajos fin de grado, 5 trabajos para la obtención del Diploma de estudios avanzados, 18 trabajos de Master, 14 tesis doctorales que han obtenido la calificación de Sobresaliente cum laude y 4 de ellas el Premio extraordinario.

Al mismo tiempo, la doctora Arruga persona emprendedora, y con una fé inquebrantable en la especialidad que cultiva, ha desplegado una intensa trayectoria investigadora con el fin de conocer los avances de la Ciencia en Universidades y centros de prestigio Internacional, entre los que cabe citar el laboratorio de Citogenética de la Universidad de Milán, el Instituto Tierproduction Gruppe de Zurich, los laboratorios de Citogenética del INRA en Toulouse y en París, los departamentos de Genética de la Polish Academy de Polonia y de las Universidades de Bristol, Nápoles, Budapest, y Upsala (Suecia). Años más tarde en los departamentos de Bioquímica y Fisiología de la Universidad de Reading (Reino Unido) y en el de Anatomía y Fisiología del Hammersmith Hospital de Londres.

Esta intensa y fecunda trayectoria científica se ve plasmada en la publicación de más de 137 trabajos en revistas Indexadas y recogidas en bases de datos internacionales, 95 en revistas no Indexadas, 18 publicaciones de divulgación científica y 8 capítulos de libro. Ha participado en la base de datos Gesbank con 89 aportaciones y tiene registrada una patente desde el año 2005.

Asimismo, ha presentado 237 comunicaciones en Congresos Internacionales. Ha sido Miembro del Comité científico del décimo quinto Coloquio Europeo de Citogenética de los animales domésticos y su actividad investigadora ha sido reconocida con 5 sexenios por la Agencia Nacional de Evaluación ANECA.

Ser universitario, implica mantener cada día una renovada ilusión, lo cual efectivamente se cumple en la prof. Arruga, ya que ha dirigido 30 proyectos de investigación financiados por la Unión Europea, el Instituto de Cooperación Iberoamericano, la Comisión Internacional de Ciencia y Tecnología (CICYT), la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT), y otros organismos públicos como DGA, INIA y ANEP.

De su compromiso en este ámbito, cabe destacar su actividad como coordinadora del proyecto europeo para el estudio del mapa físico bovino, la dirección de un proyecto sobre Genotoxicidad y cáncer financiado por la Unión Europea, la participación en el Comité de Expertos europeos para la estandarización del cariotipo de diversas especies animales. Asimismo, señalar, la colaboración que desde el año 1992 mantiene con el departamento de Bioquímica y Fisiología de la Universidad de Reading, mediante acciones integradas Hispano Británicas subvencionadas por el Ministerio de Educación y Ciencia, para el estudio de la Toxoplasmosis y de marcadores genéticos en el genoma bovino respectivamente .

Por otra parte, cabe destacar su participación en 75 convenios y contratos subvencionados por entidades públicas y privadas. Actualmente coordina el grupo de investigación consolidado Genpatvet reconocido por la Diputación General de Aragón desde el año 2006.

Su actividad científica es reconocida como evaluadora en organismos internacionales: European Quality Assurance y Marie Curie de la Unión Europea, en el programa Sueco IFS Animal Production, del Ministerio Argentino de Educación, Ciencia y Tecnología, del Instituto CSIC de Uruguay, y en organismos nacionales como CICYT, CAICYT, ANEP e INIA, dedicados a la financiación de proyectos de investigación.

Asimismo, es evaluadora en la agencia Valenciana AVAP, en la Agencia de Evaluación y Prospectiva ACPUA , en el programa de investigación Europa CAI-CONAI de Aragón y en la Agencia de Evaluación Nacional ANECA, para la concesión de ayudas a la movilidad predoctoral. Desde el año 2008 forma parte del panel de expertos en la rama de Ciencias de la ANECA, para la acreditación de los cuerpos docentes universitarios.

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Dentro de esta ingente actividad científica, cabe destacar su trabajo como revisora y miembro del Comité editorial de 14 revistas internacionales, entre las cuales cabe citar: *Genétique*, *Selection evolution*, *Technology*, *Journal of Pathogens* y *Folia Zoologica* entre otras.

Este brillante currículum ha sido reconocido por sus valores científicos con el Premio Félix Azara de Investigación, concedido por la Excelentísima Diputación de Huesca el año (2011), con el nombramiento como miembro del Instituto de Genética and Animal Breeding de Polonia y el de Académica de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza desde el año 2015.

Esta es en apretada síntesis, la trayectoria científica de una mujer sencilla, modesta, honesta, perseverante, emprendedora, poco dada a los honores y oropeles y con gran afán de superación, con quien he tenido el honor de colaborar desde hace años en actividades docentes e investigadoras y más recientemente en la Real Academia de Ciencias, lo cual me ha permitido valorar su trayectoria profesional y humana como persona de fuertes convicciones morales y compromiso social en ayuda de los menos favorecidos, que ha sabido desarrollar al mismo tiempo su actividad universitaria con firmeza y justicia, porque como dice EINSTEIN, “Solamente una vida dedicada a los demás merece ser vivida.”

Hoy contamos con la presencia de la Doctora Arruga, experta en el campo de la Genética, ya que ha sido el núcleo central de su actividad científica y profesional, lo cual nos permitirá conocer la importancia de la Epigenética, término derivado del griego y acuñado por Conrad Hal Waddington, en 1942 para referirse al estudio de las interacciones entre genes y el ambiente que se produce en los organismos, aunque las primeras apariciones del término datan de mediados del siglo XIX, y los orígenes del concepto pueden encontrarse ya en Aristóteles.

El campo de la Epigenética, ha surgido como un puente entre las influencias genéticas y ambientales, y en el siglo XXI el uso actual del término consiste en indicar cambios heredables en la estructura y organización del ADN que no implican cambios en la secuencia y que modulan la expresión génica. Como dice Jenuwein, la diferencia entre Genética y Epigenética puede compararse con la diferencia que existe entre escribir y leer un libro. La Epigenética permite diferentes interpretaciones de un código genético, introduciendo la noción de que nuestras propias experiencias pueden marcar nuestro material genético de una forma hasta ahora desconocida, y que estas marcas pueden ser transmitidas a generaciones futuras.

Hasta hoy, se han podido discernir mecanismos epigenéticos en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos, que incluyen patologías cardiovasculares, neurológicas, reproductivas, metabólicas, inmunes e incluso en la capacidad de ciertos microorganismos patógenos para adquirir resistencia heredable a medicamentos. Ya en 1983, Feinberg y Vogelstein asociaron el cáncer a la Epigenética, lo que fue corroborado años más tarde por investigadores alemanes y norteamericanos y el año 2013, Church afirma que los genes se activan o inactivan de acuerdo con nuestras creencias, emociones y actitudes.

Actualmente, la Epigenética es un área que cuenta con numerosos grupos de investigación de excelencia internacional, y España desde el año 2006 lidera el proyecto de Investigación Consolidar, en el que trabajan los mejores grupos de investigación en este campo. Según señalan los expertos, la Genética y la Biología molecular de los próximos 20 años se centrará en este difícil, pero apasionante campo, ya que tiene un claro impacto en la salud del individuo, en la de su descendencia y en definitiva en la evolución de la especie humana. Por todo ello, es imprescindible fomentar y apoyar este campo de investigación porque como dice la Doctora Margarita Salas, un país sin investigación es un país sin desarrollo.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Concluyo mi intervención, felicitando a la doctora Arruga por su ardua entrega a la docencia y la investigación, porque la ciencia es la clave del futuro. En nombre de esta Real Academia y en el mío propio, agradezco su intervención, haciéndolo extensivo a su familia, y en especial a su esposo, el prof. doctor D. Jose Ignacio Bonafonte Zaragozano, catedrático de Cirugía en la Facultad de Veterinaria de esta Universidad, antiguo alumno, compañero y amigo. Admiramos a ambos, tanto en lo profesional como en lo humano, y nos honramos con su amistad sincera y plena de afecto.

He dicho.

LA EPIGENÉTICA Y EL EPIGENOMA: UN PASO FUNDAMENTAL EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN

ÍNDICE

- I.- Introducción
- II.- Definición y soporte físico de la Epigenética.
Componentes principales del gen.
 - II. 1.- El ADN.
 - II. 2.- Las proteínas histonas y su empaquetamiento con el ADN.
 - II. 3.- Los ARN asociados.
 - III.- Epigénesis.
 - III. 1.- La metilación del ADN.
 - III. 2.- la modificación de las histonas.
 - III. 3.- Los ARN no codificantes.
- IV.- La herencia epigenética. La herencia transgeneracional. Efectos de la dieta y la nutrición.
- V.- La Epigenética y el cáncer. La Leucemia mieloide aguda y otras patologías.
- VI.- Epigénesis y el cerebro. El estrés. El envejecimiento prematuro.
- VII.- Mapas y Epigenoma.
- VIII.- El futuro de la Epigenética.

I. INTRODUCCIÓN

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Medicina, Excelentísimos e Ilustrísimos Señora y Señores Académicos, Dignísimas Autoridades, Señoras y Señores.

En primer lugar expreso mi agradecimiento a la Corporación de la Real Academia de Medicina de Zaragoza por esta invitación, me siento muy honrada de participar en esta Sesión Científica de la Real Academia, dado el excelente nivel científico y académico de la misma.

Hoy se me presenta una ocasión formidable para hacer referencia a un miembro de esta Academia, que a su vez lo es también de la Academia de Ciencias de Zaragoza. Esta persona es la Ilustrísima Sra. Doña Caridad Sánchez Acedo. Es compañera en la Academia mencionada y también lo es en la Facultad de Veterinaria de esta Universidad de Zaragoza. Su valía como científica, como profesional de la sanidad veterinaria y como académica, no tiene parangón, por su clarividencia, su actividad incansable, su esfuerzo y lucha por conseguir progresar en sus

líneas de trabajo con sus colaboradores a los que cuida y estimula con certera visión de futuro y, a la vez, con cercanía y fácil accesibilidad, creando verdaderos equipos de trabajo. También es encomiable su dedicación a los alumnos: promociones enteras la recuerdan con cariño y admiración, porque el alumno es muy consciente del profesor que se entrega a la docencia, no solo en la impartición de las clases, sino también en el acompañamiento personal de su progreso en el aprendizaje de la disciplina.

Pero si grandes y numerosos son sus méritos en lo profesional, no es necesario mencionar que su grandeza es todavía mayor en el terreno personal. Todos sabemos que la Profesora Caridad Sánchez Acedo es una gran persona: humana, buena amiga, cercana y siempre leal a sus principios y a sus amigos. La conozco desde hace años y debo decir que nunca he encontrado un fallo en su comportamiento. Le debemos mucho agradecimiento por su dedicación y esfuerzo hacia la Ciencia.

Esta tarde voy a abordar un tema que me ha maravillado a lo largo de mi trayectoria profesional, que es lo que hoy se conoce como Epigenética. ¿Somos únicamente la expresión de nuestro genotipo, la información genética que hay en nuestro ADN o hay otros factores externos que modifican o complementan esa expresión?

A lo largo de la Historia de la Humanidad la Medicina ha sabido siempre que una buena alimentación, higiene y sanidad han contribuido a que en las últimas generaciones se alcance una mayor esperanza y calidad de vida, mayor estatura, etc.

Y es que hay caracteres cuya expresión depende, en distintas proporciones, del componente genético y del componente ambiental: son los llamados caracteres cuantitativos (estatura, peso, color de la piel, de los ojos, del cabello, etc). Estos caracteres no están controlados por un solo gen, sino por numerosos genes, con un efecto aditivo y sobre cuya expresión el ambiente juega un papel importante.

De igual manera, la Medicina sabe que existen numerosas patologías humanas que tienen como base los desequilibrios producidos por genes mutados que se asocian a la patogénesis. Nuestro gran investigador López-Otín ha colaborado enormemente en la identificación de un gran número de genes cuyas mutaciones son el origen de muchos tipos de cáncer.

La Medicina de precisión utiliza la información sobre genes, proteínas y otras características de una persona para determinar el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad que padezca (Miozzo et al., 2015).

Se sabe muy bien que el efecto un gen un enzima es la base de la expresión de los genes y cuando éstos se alteran, alteran a su vez, la expresión de la proteína sintetizada.

Cuando en el año 2003 la empresa privada Celera Genomics Inc. y el Consorcio de Secuenciación del Genoma Humano obtuvieron la secuencia completa del ADN humano y la publicaron en la revista Nature, en Octubre de 2004, se constató que en las bases moleculares de los genes hay mucho más que la propia secuencia.

Porque todavía quedaban muchos interrogantes por responder, como por ejemplo ¿por qué en una célula determinada, se expresan unos genes y otros no? ¿por qué hay fenotipos diferentes en los gemelos univitelinos si ambos tienen la misma información genética? ¿por qué los billones de células que componen nuestro organismo, organizadas en más de 200 tipos celulares diferentes, tienen funciones diferentes expresándose unos genes en unas y otros genes en otras, si todas ellas tienen el mismo ADN? ¿qué es lo que hace que unos genes se expresen en un momento

determinado de la vida y otros no? ¿qué mecanismo existe para silenciar o activar los genes?. O, también, ¿por qué el tipo de vida que hacemos es tan determinante y sus consecuencias, favorables o desfavorables, pasan a las generaciones posteriores?. Estos interrogantes y muchos otros más han estado siempre presentes.

A todos ellos está tratando de responder la Epigenética.

La Epigenética hace referencia al estudio de todos aquellos factores no propiamente genéticos que intervienen en la determinación de la ontogenia o desarrollo de un organismo, desde el óvulo fertilizado pasando por la forma adulta, hasta la senescencia. Es el conjunto de reacciones químicas y demás procesos que modifican la actividad del ácido nucleico, sin alterar su secuencia, definiendo el fenotipo del organismo.

El término Epigenética fue acuñado por Conrad Hal Waddington en 1942, para referirse al estudio de las interacciones entre genes y ambiente que se producen en los organismos. (Waddington, 1942).

El conjunto constituido por la secuencia de bases del ADN, junto con la interacción génica y los efectos externos, es lo que está actuando sobre el funcionamiento celular, sobre el desarrollo embrionario, sobre la actuación del cerebro, sobre el envejecimiento, sobre la aparición de muchas enfermedades.

Hasta hoy se han podido discernir mecanismos epigenéticos en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos que incluyen, por ejemplo, varios tipos de cáncer, patologías cardiovasculares, neurológicas, reproductivas e inmunes, entre otros.

Estudios realizados con gemelos monocigóticos han determinado discrepancia en la prevalencia de muchas enfermedades (Bell and Spector, 2011). Y es que, como indica Wallace en 2010, existe una variación en los riesgos de sufrir diferentes enfermedades metabólicas dependiendo de la localización geográfica y el grupo étnico.

De todos los componentes ambientales o tóxicos que están relacionados con la aparición de enfermedades, muy pocos tienen la capacidad de alterar la secuencia del ADN o provocar mutaciones. En términos de biología evolutiva, la mutación al azar no es suficiente para explicar el origen de fenotipos tan diversos.

Esto es lo que estudia la Epigenética: la actividad diferente de los genes que puede ser estable durante largos periodos de tiempo, que persiste a través de muchas divisiones celulares, e incluso que se hereda a través de varias generaciones, sin que por ello haya ningún cambio en la secuencia del ADN (Roloff y Nuber, 2005; Ng y Gurdon 2008; Probst et al., 2009; Ng et al., 2014).

En los últimos años se está realizando un gran esfuerzo por comprender fenómenos que aparentemente no obedecían a principios genéticos conocidos. Así, los estudios sobre la impronta genómica, que da lugar a que en algunos genes se silencie la copia paterna (o la materna, en otros casos). Un fenómeno similar, aunque a mayor escala, causa el silenciamiento aleatorio de uno de los dos cromosomas X durante el desarrollo embrionario en hembras de mamíferos, para asegurar un mismo nivel de expresión génica en ambos sexos. Se sabe ahora que la causa molecular de éstos y otros fenómenos epigenéticos reside en modificaciones químicas del ADN, de las proteínas histonas estrechamente unidas a él para formar la cromatina y de los ARNs no codificantes. Tales modificaciones reciben el nombre de marcas epigenéticas, y se ha propuesto que constituyen una capa adicional de información (el epigenoma) superpuesta a la secuencia de nucleótidos o genoma (Roldán, 2010).

El interés por la Epigenética ha crecido de forma exponencial en esta última década. Las principales bases de datos internacionales ya registran más de 372 libros que tratan el tema, de los cuales 36 corresponden al año 2016 y 2 de ellos a 2017; para dar una idea de la explosión de publicaciones relacionados con el tema, más de 64000 artículos publicados reflejados en las bases de datos y en tan solo las semanas que llevamos del presente año 2017, se han publicado más de 700 artículos.

Numerosos proyectos de investigación epigenética internacionales e interdisciplinarios están ofreciendo excelentes resultados acerca de los efectos epigenéticos sobre el fenotipo. El Proyecto Roadmap Epigenomics, en el que se recopilan miles de lugares de metilación del ADN humano y se integran más de 129 epigenomas humanos obtenidos estos últimos meses. Se ha establecido una base de datos donde se puede localizar un gen sobre el cromosoma correspondiente y el lugar de metilación u otro mecanismo epigenético (<http://www.roadmapepigenomics.org>). Para facilitar la difusión de los datos se han creado varios recursos, como la página web de referencia del Consorcio del Mapa Epigenómico (International Human Epigenome Consortium), la base de datos Epigenoma NCBI, la página de datos NCBI Gene Expression Omnibus (GEO) Atlas Humano del epigenoma, y la Hoja de Ruta de visualización de los proyectos. Igualmente el Portal del Human Epigenome Atlas, donde se describen los resultados obtenidos para cada tipo de célula o tejido con la metodología de análisis utilizada, así como las publicaciones, los laboratorios implicados, etc., entre otros muchos más recursos

(<http://www.genboree.org/epigenomeatlas/multiGridViewerPublic.rhtml>).

El Proyecto BLUEPRINT, que reúne los mapas o localizaciones epigenéticas en los distintos tejidos y células humanos, abierto a todos los interesados.

(<http://www.blueprint-epigenome.eu/index.cfm?p=3D6C68FA-3048-9110-625D850E3E055A84>).

Esta proliferación de trabajos y publicaciones traerá consigo una ampliación todavía mayor en un futuro próximo, que contribuirá a un mayor conocimiento de lo que la Epigenética representa en el control y regulación de la actividad de los genes y, además, de acuerdo con las características genéticas individuales, como desea hacer la Medicina de precisión. El desarrollo y conocimiento del genoma y del epigenoma corren paralelos en este gran campo de la Medicina y ponen cada día nuevos retos y nuevos objetivos a conquistar.

II.- DEFINICIÓN Y SOPORTE FÍSICO DE LA EPIGENÉTICA. COMPONENTES PRINCIPALES DEL GEN.

II. 1.- EL ADN.

El modelo de la doble hélice de ADN, que Watson y Crick propusieron en 1953, consta de dos moléculas de polinucleótidos (cadenas) de 2 nm de diámetro, que se disponen en hélice de forma antiparalela en direcciones (5' - 3' y 3' - 5'). Los polinucleótidos están formados por cuatro bases nitrogenadas (Adenina, Timina, Citosina y Guanina) que se van alternando constituyendo la secuencia de bases y un esqueleto de azúcar-fosfato. Las dos cadenas o secuencias están unidas por enlaces de hidrógeno (débiles) y apareadas de forma complementaria A con T y C con G. (Watson y Crick, 1953) (Figura 1).

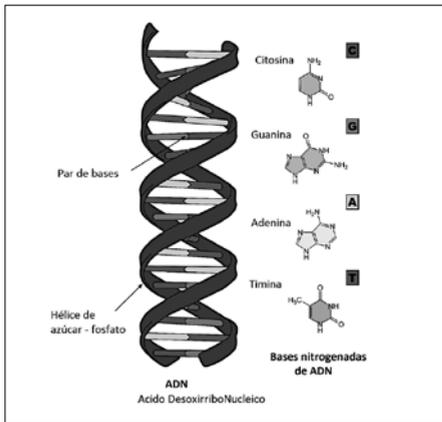


Figura 1.- Esquema representativo de la estructura en hélice del ADN, con las bases nitrogenadas que lo componen.

II. 2.- Las proteínas histonas y su empaquetamiento con el ADN.

El ADN envuelve a las proteínas histonas formando un complejo de nucleoproteína llamado nucleosoma. El nucleosoma mide 6 nm y está constituido por un octámero de histonas en el que hay dos subunidades de cada una de ellas H2A, H2B, H3 y H4 de las que sobresale un extremo amino, que permite la unión de otras proteínas para las funciones de transcripción, replicación y reparación. Está compuesto, además, por una histona H1 que se coloca en el exterior del octámero.

Alrededor de este octámero se coloca la molécula de ADN con dos vueltas (146 pares de bases). El espaciamento entre las cuentas es lo que se llama ADN puente o ADN de unión y suele comprender unos 60 pares de bases. Este ADN puente o “linker” interacciona directamente con la histona H1 (Figura 2).

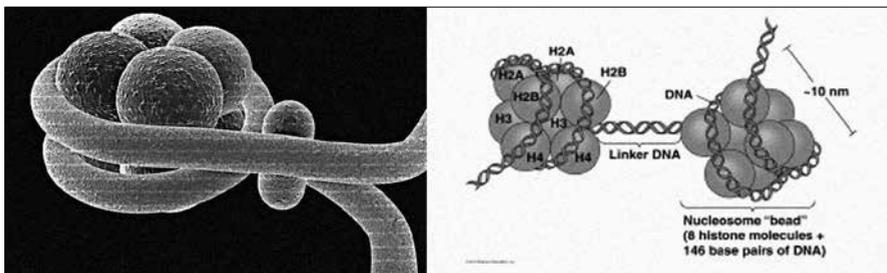


Figura 2. En la parte izquierda, esquema de un nucleosoma formado por el octámero de histonas y las dos vueltas que sobre dicho octámero realiza el ADN. En la parte derecha, dos nucleosomas unidos en los que se aprecian las dos vueltas con que el ADN envuelve al octámero de histonas, 2 H2A, 2 H2B, 2 H3 y 2 H4. A la salida de cada nucleosoma se coloca la histona H1.

A su vez, el nucleosoma, con una histona H1, se pliega en una conformación que se supone en zigzag (pero también se piensa que en helicoidal o con interacciones cruzadas) interaccionando con otros nucleosomas mediante contactos entre sus moléculas H1, formando el solenoide, fibra de 30 nm de espesor. Las histonas H1 se disponen de manera que forman el eje central sobre el que se sitúan los nucleosomas. Por cada vuelta de la espiral hay seis nucleosomas.

El solenoide, a su vez, se enrolla en bucles de 300 nm. (Bird, 2002).

La fibra de 300 nm se pliega sobre sí misma formando una espiral y empaquetando el ADN hasta 10.000 veces dando lugar a la cromátida que, cuando se produce la fase de síntesis del ADN en el ciclo de reproducción celular, da lugar a la cromátida hermana y, con ella, al cromosoma metafásico.

Un gen está así compuesto por el ADN y las proteínas asociadas. Pero dentro del ADN también está formado por intrones y exones. Las regiones exónicas son las que expresan su información a través de la síntesis proteica. El descubrimiento de que el gen regulador y el sitio de regulación forman parte del grupo génico tuvo una importancia capital para entender cómo se controla la expresión génica en este sistema (Klug, 2006). Son necesarios varios genes, cada uno con su función específica, desde los genes estructurales, que llevan la información para la síntesis de la enzima, hasta los genes reguladores y represores, para que pueda realizarse la regulación genética.

II. 3.- Los ARN asociados

El proceso de transcripción o síntesis de los ARN mensajeros y, en general, la síntesis de todos los ARN que la célula contiene, se produce a partir de la información genética contenida en el ADN, por lo que cuando se aíslan cromosomas metafásicos, también se evidencia la presencia de ARN, además de la función organizativa de la fibra de cromatina y su plegamiento, que se atribuye a algunos ARN.

¿Qué es la impronta genética?

Cada copia de un gen contiene una instrucción individual y específica para una tarea particular que se lleva a cabo en las células del cuerpo. Cada gen tiene dos copias, una recibida de la madre y otra del padre. Tanto los genes maternos como los paternos están habitualmente activos o expresados, sin embargo, un pequeño número de los aproximadamente 21.000 o 22.000 genes que se supone poseemos los humanos, va a actuar o no dependiendo de si la copia del gen ha venido del padre o de la madre. Este proceso, en el que la expresión de una copia del gen se altera dependiendo de que proceda del óvulo o del espermatozoide, se llama imprinting o impronta genética y se refiere al hecho de que algunos genes o algunos cromosomas o segmentos de cromosomas se marcan con una “memoria” dependiendo del progenitor del que se ha recibido. Esta expresión del gen se denomina “matriz de efectos origen” y fue descrita por Helen Crouse en 1960.

Tanto la impronta, como una mutación que se produzca en un gen, pueden modificar su expresión, pero mientras la mutación cambia la información codificada en el ADN del gen de forma permanente, el imprinting no cambia la información del ADN y además es reversible.

Así pues, según el origen parental, los genes pueden ser activados o silenciados. La impronta afecta al crecimiento prenatal y se ha establecido su importancia en la generación de enfermedades. A lo largo de la gametogénesis se inicia la impronta genómica, que es heredada durante la fusión de los gametos y es reprogramada en el nuevo individuo durante la formación del cigoto.

El ejemplo más claro de este mecanismo se da en la regulación de la dosis compensatoria del cromosoma X en las hembras de los mamíferos. Esta reprogramación juega un papel importante en la expresión de los genes de tejidos específicos que, si llegan a ser modificados, pueden tener consecuencias en el desarrollo adecuado del organismo. Por lo tanto, con un mejor entendimiento de cómo ocurren estos procesos y cómo son regulados, se puede llegar a entender enfermedades como la preeclampsia, las pérdidas durante la gestación, los fallos que se dan en la reproducción, etc.

III.- EPIGÉNESIS.

La Epigénesis es un proceso celular normal que regula la expresión de los genes de forma que la célula disponga de las proteínas que necesite de acuerdo con el tejido en que se encuentre y la función que deba realizar en cada momento. Tanto la regulación como las marcas epigenéticas se producen merced a los siguientes mecanismos:

- III. 1.- La metilación del ADN
- III. 2.- Las modificación de histonas
- III. 3.- Los RNAs no codificantes

III. 1.- La metilación del ADN

Es el proceso químico en el cual un grupo metilo (CH₃-) se añade a las bases nitrogenadas del ADN, actuando como interruptores que inhiben o expresan el gen afectado. Es una marca epigenética heredable que implica la transferencia covalente de un grupo metilo, generalmente, en la posición C-5 del anillo de citosina del ADN, por las enzimas ADN metiltransferasas (DNMTs), dando lugar a la 5 metilcitosina (5mC); el grupo donador es el llamado S-adenosil-L-metionina SAM (Jin et al., 2011) (Figura 3).

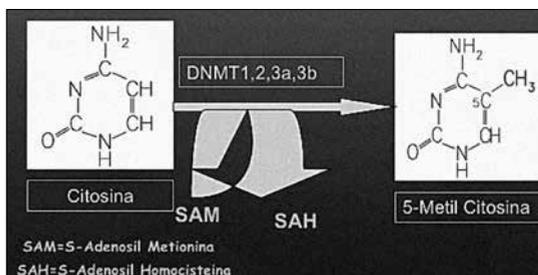


Figura 3.- Imagen de la metilación del ADN a nivel de la citosina. Un grupo metilo se añade en la posición C-5 del anillo de citosina mediado por las enzimas ADN metiltransferasas (DNMTs).

También puede añadirse el grupo metilo a otras bases nitrogenadas del ADN, como la llamada metilación mCH, donde H puede ser A, T o C. Este último tipo de metilación es prevalente en células madre y neuronas y se cree que está ausente de otros tipos celulares (Ziller et al., 2011; Lister et al., 2013). La distribución no aleatoria de mCH en un rango de tejidos es ahora generalmente aceptada (He y Ecker, 2015; Schultz et al., 2015).

Por lo general, la metilación se da en mayor grado en las islas CpG, que son regiones ricas en los dinucleótidos Citosina y Guanina. Los dinucleótidos CpG se concentran en estas secuencias cortas en la región 5' de, aproximadamente, el 60-70 % de los genes humanos. Un alto grado de metilación del ADN se asocia con el silenciamiento de los genes (Schultz et al., 2015).

La metilación del ADN en los mamíferos está regulada por una familia de 7 enzimas ADN metiltransferasas (DNMTs): DNMT1, DNMT1o, DNMT1p, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B y DNMT3L (Chatterjee y Eccles, 2015).

La metilación del ADN es fundamental para la vida del organismo, es esencial para el desarrollo normal del embrión, para el establecimiento de la identidad celular, la impronta genómica, la inactivación del cromosoma X en las hembras de los mamíferos, la supresión de la transcripción de elementos repetitivos y de la transposición, la reparación del ADN, la estabilidad cromosómica y la regulación génica, entre otros.

Se han descrito, hasta el momento, dos clases de metilación: la metilación de novo y la metilación de mantenimiento.

La metilación de novo está implicada en el reordenamiento del patrón de metilación durante la embriogénesis o en los procesos de diferenciación en las células adultas. Y la metilación de mantenimiento es responsable de mantener el patrón de metilación una vez establecido. Los vertebrados tienen los niveles más altos de metilación del ADN y está dispersa por todo el genoma, dando lugar al término metilación global.

Cuando esta metilación del ADN se desregula contribuye a la aparición de enfermedades, como el cáncer (Dyrvig et al., 2017).

La metilación del ADN se produce en las células germinales, se elimina normalmente durante la formación del cigoto y es restablecida en el embrión comenzando, aproximadamente, en el momento de la implantación.

Varias evidencias sugieren que la metilación del ADN no interviene en el silenciamiento de promotores activos, sino que afecta a genes que ya están en silencio. Estudios cinéticos demostraron que el gen que codifica para la fosfoglicerato quinasa está silente en el cromosoma X inactivo en las hembras de los mamíferos antes de que se produzca la metilación de las islas CpG de sus promotores (Lock et al., 1987). Estudios posteriores realizados en ratón (Keohane et al., 1996; Wutz y Jaenisch, 2000), establecieron que la expresión de un ARN no codificante sintetizado a partir del gen Xist en el cromosoma X inactivo, es lo que desencadena el proceso de inactivación en cis. Se sabe que en mamíferos placentarios, la represión de los genes ligados al cromosoma X depende de la expresión del gen Xist, que juega un papel en el proceso de inactivación. Específicamente, la activación del gen Xist y el inicio de su replicación tardía precede a la metilación de la isla CpG en varios días. En otras palabras, la metilación afecta el cromosoma X cuando los genes ya están silenciados por otros mecanismos.

¿Por qué metilar genes que ya están en silencio? Una respuesta es para silenciarlos irrevocablemente. La metilación contribuye claramente a la estabilidad de la inactivación, ya que se ha comprobado que la inactivación del cromosoma X puede ser disminuida mediante el tratamiento con agentes desmetiladores en células somáticas. Las personas que carecen de la enzima metilante DNMT3B muestran metilación reducida de algunas islas CpG en el cromosoma X inactivo y también genes silentes ligados al X de forma imperfecta. Estudios posteriores han demostrado que la metilación es un mecanismo de defensa contra virus y parásitos para evitar que éstos dañen el ADN (Jin et al., 2011).

¿Cómo se mantiene la metilación del ADN a lo largo de las sucesivas generaciones celulares?

El mecanismo más sencillo para el mantenimiento depende de la copia semiconservativa del patrón parental en la hebra de la cadena de ADN (Holliday y Pugh, 1975; Riggs, 1975). De acuerdo con el modelo, la enzima de metilación DNMT1 prefiere metilar los CpG copia de los que ya figuran metilados en la cadena parental. Por lo tanto, lo que hace es copiar un patrón de CpG metilados y no metilados a lo largo de una cadena de ADN y esto proporciona una forma de pasar información epigenética entre generaciones celulares (Figura 4).

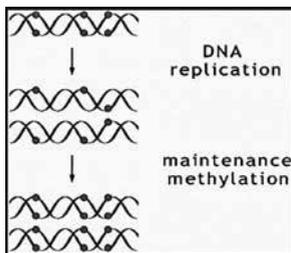


Figura 4.- Mecanismo que mantiene la metilación del ADN durante la replicación. Las cadenas originales que tienen la molécula metilada se copian a la cadena nueva y posteriormente la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) que reconoce específicamente los dinucleótidos hemimetilados, transfiere un grupo metilo a la citosina en la nueva cadena.

La metilación del ADN es, pues, un proceso imprescindible en la vida del organismo, pero también es la causa de muchas enfermedades.

La organización espacial y el patrón epigenético del genoma se deterioran progresivamente a lo largo de la vida (Sinclair y Oberdoerffer, 2009) y están, con frecuencia, marcadamente desorganizados en el cáncer y en los trastornos genéticos humanos del envejecimiento prematuro (Heyn et al., 2013; Reddy y Feinberg, 2013).

Los modificadores epigenéticos, tales como la ADN metiltransferasa DNMT3A y la desmetilasa TET2, están comúnmente mutados en cáncer (Jasielec et al., 2014; Tan et al., 2017). Muchos subtipos de cáncer tienen una firma de metilación identificable (Shen y Laird, 2013) y tanto los patrones de metilación de células humanas que se acercan a la senescencia (Cruickshanks et al., 2013) como los de células de memoria inmunológica de larga duración y células plasmáticas, comienzan a parecerse a los observados comúnmente en cáncer y en líneas celulares inmortalizadas (Kulis et al., 2012). Además, otros estudios han documentado la capacidad de los patógenos para modular directa y específicamente los epigenomas del huésped para amortiguar la respuesta inmune y mejorar su propia supervivencia (Sharma et al., 2015).

Afortunadamente, la metilación del ADN es un proceso reversible y esto es sumamente importante porque permite obtener tratamientos para luchar contra muchas enfermedades causadas por el mecanismo de la metilación.

La desmetilación se puede llevar a cabo por citosina desaminasas, convirtiendo la 5mC a timina, seguida por una reparación T-G que reemplaza específicamente la timina por citosina. Se demostró que la oxidación de 5mC por la familia de hidroxilasas TET también puede participar en la desmetilación (Kriaucionis y Heintz, 2009; Tahiliani et al., 2009).

III. 2.- La modificación de histonas.

En el núcleo de la célula, el ADN se asocia con las histonas para formar la cromatina.

Las proteínas histonas pueden ser modificadas químicamente (por acetilación, fosforilación, ubiquitinación, metilación, sumoilación y ADP-ribosilación) y causar cambios estructurales en la cromatina (Kouzarides, 2007).

La modificación de histonas es realizada por enzimas que ayudan a la expresión del gen (acetil transferasas de histonas, HAT) o a su silenciamiento (ADN metil transferasas, metil transferasas de histonas y desacetilasas de histonas, HDAC).

El empaquetamiento del ADN en la cromatina puede hacer que grandes regiones del DNA sean inaccesibles y, así, evitar que se produzcan procesos como la transcripción del ADN. Este es un nivel clave de regulación ya que el estado en el que se encuentre la cromatina determina tanto el momento, como el lugar y la forma en que un gen puede ser expresado o no. Si la cromatina se encuentra en un alto grado de condensación, los elementos de transcripción no pueden acceder a dicha región del ADN y, por lo tanto, el gen no se transcribe. En contraste, si la cromatina no se encuentra condensada, los activadores de transcripción se pueden unir a las regiones promotoras para que se produzca la transcripción del gen. Ésta es una de las formas en que se da la regulación del genoma.

El conjunto de alteraciones que se puede producir en las histonas llevó a establecer el llamado código de histonas (Strahl y Allis, 2000), que representa el conjunto de alteraciones de estas proteínas.

Asimismo, se creó una nomenclatura denominada nomenclatura de Brno, establecida por un consorcio de laboratorios europeos para estandarizar la descripción de las modificaciones de

las histonas (Turner, 2005). Sirva como ejemplo la nomenclatura H3K27me3; esta inscripción está definiendo la histona afectada (histona H3), seguida del aminoácido modificado (K27 que representa la lisina) y finalmente la modificación sufrida (me3, que se trata de una trimetilación).

¿Cómo está afectando la modificación de histonas al organismo?

Uno de los campos más estudiados en relación con la modificación de histonas es el del aprendizaje y la memoria. La modificación de histonas juega un papel fundamental en la regulación de la expresión génica de los genes implicados en los procesos de aprendizaje y memoria.

En modelos biológicos más simples como en el molusco gasterópodo *Aplysia*, el aprendizaje está asociado a la acetilación de una lisina en la histona H3 y otra en la H4. No obstante, en animales superiores como los mamíferos, depende del tipo de aprendizaje y del área cerebral implicada. Por ejemplo, el aprendizaje asociado a la prueba del condicionamiento al miedo genera un incremento de la acetilación de la H3, pero no de la H4, en la región del hipocampo. (Bousiges et al., 2010; Peixoto y Abel, 2013).

Parece evidente que los distintos procesos de aprendizaje expresan patrones específicos de acetilación de histonas, aunque la acetilación de las histonas H3 y H4 son las más comunes en estos procesos de plasticidad neuronal (Inagaki et al., 2017).

Numerosas patologías en Medicina han sido asociadas con alteraciones de las modificaciones de histonas, como la adicción, la esquizofrenia, trastornos depresivos o trastorno bipolar (Gráff y Mansuy, 2009; Nestler, 2014; Filho et al., 2017; Lango-Chabarría et al., 2017).

III. 3.- Los ARN no codificantes y el epigenoma

Existen ARNs, los llamados ARN no codificantes o ncRNAs, que también contribuyen a la regulación epigenética. Un ARN no codificante (ncRNA) es una molécula de ARN funcional, que no se traduce en una proteína (Clark, 2007; Mattick et al., 2009).

Las moléculas de ncRNA pueden ser procesadas y participan en las vías de interferencia del ARN. Este proceso genera pequeñas moléculas de ARN que pueden inhibir la expresión génica por la interacción con la molécula de ARN naciente, con el propio ADN en sí o participar en el reclutamiento de modificadores de la cromatina.

Además, otras moléculas de ncRNA participan en numerosos tipos de eventos de silenciamiento en grandes regiones cromosómicas, incluso en cromosomas enteros, y estas regiones pueden llegar a ser transcripcionalmente inactivas.

Durante los últimos años los ncRNAs fueron considerados como basura de la transcripción y en la actualidad se han convertido en una mina de oro de investigación. MicroRNAs, ncRNAs y otras subclases de ARNs están implicados en, prácticamente, todos los procesos fisiopatológicos.

Hasta el momento, se han descrito varias clases de pequeños ARN no codificantes que desempeñan un papel crítico en la regulación de la expresión génica (Figura 5).



- 1.- Los ARN de interferencia (siRNAs)
- 2.- Los micro ARNs (miRNAs)
- 3.- Los pi ARNs (piRNAs)
- 4.- Los rasi RNA
- 5.- Los long RNA
- 6.- Los sn RNA

Figura 5.- Representación de los tipos de ARN no codificantes descritos hasta el momento (2017).

Los procesos dirigidos por estos pequeños ARNs confieren resistencia a la infección viral y previenen de la transposición al azar dentro del genoma (Carthew y Sontheimer, 2009; Chatterjee y Eccles, 2015; Lango-Chabarría et al., 2017). Adicionalmente, son factores importantes para dirigir otros procesos epigenéticos, como la metilación del ADN y la modificación de la cromatina.

El Consorcio que elabora la Enciclopedia de los elementos ADN (ENCODE) ha revelado datos del alto grado de complejidad del transcriptoma de los mamíferos: el 75% del genoma está transcrito en diferentes tipos de ARN involucrados en distintas moléculas, por ejemplo, la codificación de proteínas, pseudogenes y genes correspondientes a pequeños RNA (Djebali et al., 2012).

Las moléculas ARN muestran una variabilidad mucho mayor de lo que se sospechaba anteriormente. Entre tales moléculas de ARN, los microARNs (miRNAs), compuestos por 22 nucleótidos, tienen múltiples tareas entre las que se encuentra la represión transcripcional. La desregulación de los niveles de miARN puede alterar los perfiles de expresión en las células, desempeñando así un papel clave en la inducción de enfermedades, tales como cánceres, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades autoinmunes (Tuna et al., 2016; Bakulski et al., 2016).

Saito et al., en 2006, revelaron que el tratamiento con 5-aza-2'-beta-desoxicidina, desmetilante del ADN y el ácido 4-fenilbutírico, inhibidor de la histona desacetilasa, indujo cambios marcados en los perfiles de expresión de miARNs en líneas celulares de cáncer humano. En concreto, la activación del ARN miR-512-5p por tratamiento epigenético indujo la apoptosis de líneas celulares de cáncer gástrico humano produciendo la supresión del gen MCL1 (Saito et al., 2016). En la línea celular del cáncer de colon humano HCT116, se ha observado perturbación de los patrones de expresión del miARN después de la interrupción, tanto de la ADN metiltransferasa DNMT1 como de la DNMT3B (Lujambio et al., 2007). Los hallazgos obtenidos hasta la fecha indican claramente que los niveles de expresión de múltiples miRNAs, tales como let-7a-3, miR-1, miR-9-1, miR-9-3, miR-34a, miR-34b/c, miR-124a, miR-126, miR-127, miR-342 y miR-512-5p, están regulados epigenéticamente (Saito et al., 2016; Bakulski et al., 2016).

Igualmente, la expresión de muchas proteínas implicadas en la epigenética, está regulada por los miRNAs. Por ejemplo, el miR-152 actúa como un supresor de tumores a través de la supresión de la DNMT1 (Huang et al., 2007). La familia miR-29 se dirige a las DNMT3A y DNMT3B, mientras que miR-101 se dirige a la EZH2 y puede alterar la estructura global de la cromatina (Fabbri et al., 2007). Además, se ha demostrado que los miARN tienen la capacidad de reconocer la cromatina al aumentar la metilación de la histona, por ejemplo a través de H3K27me3, es decir trimetilación de la histona H3 en K27 que es el aminoácido que representa la lisina (Kim et al., 2008). Por lo que se comprueba que hay una estrecha relación entre las alteraciones epigenéticas y la desregulación de los miARN con respecto al desarrollo de muchas enfermedades humanas (Tuna et al., 2016; Lango-Chabarría et al., 2017).

IV.- LA HERENCIA EPIGENÉTICA: LA HERENCIA TRANSGENERACIONAL. EFECTOS DE LA DIETA Y LA NUTRICIÓN.

Es cierto que los genotipos heredados definen los fenotipos, pero la cuestión sigue siendo si los fenotipos estables pueden ser también heredados de los padres independientemente de la secuencia genética. (Hughes, 2014).

Las raíces de la herencia pueden extenderse más allá del genoma, pero los mecanismos siguen siendo un enigma. El tema sigue siendo controvertido, en parte porque se remonta a las teorías desacreditadas de Jean-Baptiste Lamarck, el científico francés del siglo XIX (1809), que

propuso que los organismos transmiten caracteres adquiridos a las generaciones futuras (Lamarck, 1809). La Teoría de la evolución de Darwin (1859) define la evolución como los cambios que se producen en el material hereditario sobre los cuales actúa la selección natural, y como se vio posteriormente en el Neodarwinismo, junto con esta selección natural, los demás efectos que actúan sobre el genotipo son los que van dando lugar al proceso evolutivo en las poblaciones. Para muchos científicos modernos, el aceptar la herencia de caracteres que se adquieren y que se transmiten a las generaciones posteriores ha producido un cierto temor a continuar la investigación por esa vía, por lo que los avances científicos en este aspecto quedaron paralizados durante décadas.

Hoy sabemos que la herencia transgeneracional se produce cuando un factor ambiental provoca un cambio permanente en el epigenoma de un gameto; este cambio y sus fenotipos asociados pueden ser transmitidos a las generaciones siguientes.

La revolución de la Epigenética se inició con intensidad en la última década, cuando los científicos comenzaron a aceptar que los factores ambientales (desde la maternidad negligente o una alta contaminación ambiental o la presencia de grasas en la dieta) pueden influir en la adición o eliminación de marcas químicas en el ADN y estas marcas epigenéticas se transmiten de generación en generación, dando lugar a la llamada herencia transgeneracional. (Skinner et al., 2010; Hughes, 2014; Constantinof et al., 2016).

Uno de los estudios que mejor ilustran este proceso es el trabajo realizado en pacientes de estrés post-traumático, víctimas del holocausto judío. Se descubrió que el número de hijos que también sufrían este síndrome era muy elevado. En ese momento, se achacó a una herencia verbal tras toda una vida escuchando reiteradamente las historias de sufrimiento de sus padres. Sin embargo, tras analizar la generación posterior, en personas que no habían estado en contacto con supervivientes del holocausto, aunque sí eran descendientes, se observó que el número de ellas que sufrían estrés post-traumático era muy superior a lo esperado. (Yehuda et al., 1998).

Por otra parte, es sobradamente conocido que la madre puede transmitir efectos de la exposición ambiental a un feto durante el embarazo, pero para demostrar el fenómeno de la epigenética transgeneracional, era necesario identificarlo también en los parentales masculinos.

No solo los cambios fenotípicos que los progenitores masculinos hayan sufrido por exposición a algunas clases de elementos, como pinturas, disolventes industriales o los productos usados en la agricultura, en la guerra, o la radiación ionizante, sino también los efectos de la dieta paterna o del estilo de vida, el alcoholismo, el tabaquismo, la drogadicción, la contaminación del medio ambiente, etc., dan lugar a marcas epigenéticas que se transmiten a las generaciones posteriores (Soubry et al., 2014; Soubry, 2015; Filho et al., 2017).

En el embrión, las células germinales primordiales pierden su marca epigenética a medida que migran a la cresta genital, la cual es el primer esbozo de las gónadas y todavía no hay diferenciación morfológica entre ambos sexos. Se produce un borrado completo, incluyendo el de las regiones reguladoras de la metilación. Por lo tanto, en teoría, se crea un nuevo patrón epigenético en la metilación de segunda generación y está garantizada por una forma específica del sexo (Murphy y Jirtle, 2003). Sin embargo, algunos estudios indican que son posibles las alteraciones epigenéticas “permanentes” inducidas por el medio ambiente; las células germinales pueden albergar esta información ambiental ancestral, como lo son las alteraciones epigenéticas, y, posteriormente, transferirla a las generaciones siguientes (Manikkam et al., 2014; Tracey et al., 2013). Evidencias epidemiológicas de estudios multigeneracionales importantes han proporcionado la

perspectiva de memoria epigenética de dietas ancestrales en períodos de angustia humana, como el realizado por Pembrey et al., (2006) y Pembrey (2010) examinando datos de registros de varias generaciones en Överkalix, en el Norte de Suecia, usando datos de nacimientos y fallecimientos. La variación en la comida durante la etapa temprana de vida de los abuelos fue asociada con variaciones en la mortalidad (y muertes por diabetes) en sus nietos. El aporte de alimentos del abuelo paterno se asoció con la tasa de mortalidad, pero solo de los nietos, mientras que la alimentación en etapa temprana de la abuela solo se asoció con la tasa de mortalidad de las nietas. Curiosamente, los efectos observados se producían sólo cuando la exposición en las primeras generaciones se dio antes de la pubertad, lo que apoya la hipótesis de que la reprogramación de los gametos estaba involucrada.

La privación periconcepcional de nutrientes, especialmente durante la hambruna, se ha asociado con un mayor riesgo en la descendencia, de obesidad, hipertensión, perfiles elevados de lípidos, enfermedades cardiovasculares y cáncer. La exposición a estas condiciones nutricionales adversas se ha relacionado con la metilación anómala en la región reguladora de la IGF2 en los descendientes, después de más de cuarenta años. (Ravelli et al., 1976; Roseboom et al., 1999; Painter et al., 2006; Lumey et al., 2009).

Muchos de los ejemplos descritos anteriormente muestran claramente los efectos que la nutrición puede causar sobre el fenotipo. En animales de experimentación los machos alimentados con una dieta alta en grasas engendraban descendientes con metilación anómala del ADN del páncreas. Y cuando los machos se alimentaban con una dieta baja en proteínas presentaban una descendencia con la expresión alterada de colesterol. (Ng et al., 2014; Wei et al., 2014; Filho et al., 2017).

V.- LA EPIGENÉTICA Y EL CÁNCER. INFLUENCIAS DE LOS FACTORES EPIGENÉTICOS EN EL CÁNCER

El cáncer tiene una base genética y una base epigenética. Los cambios genéticos como la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumores, así como determinadas mutaciones génicas, se consideran el marco molecular de la carcinogénesis humana. Sin embargo, las alteraciones directas de los genes no son el único mecanismo que conduce a patrones de expresión génica desregulada durante la carcinogénesis, ya que las alteraciones epigenéticas están omnipresentes. (Jin et al., 2011; Hojati, 2017).

Se ha comprobado que la célula cancerosa tiene una alteración del epigenoma que hace que no se reconozca a sí misma. Es decir, una célula cancerosa de colon no reconoce que pertenece al colon: se comporta como una célula indiferenciada que no cumple su función, sino que invade territorios vecinos y produce metástasis.

Los cambios epigenéticos anómalos pueden ocurrir en las células normales bajo condiciones de estrés, tal como la inflamación crónica, antes de que surja el tumor (Feinberg et al., 2006; Zemach et al., 2010). Estos autores sugirieron que la interrupción de las marcas epigenéticas en células progenitoras es un factor determinante no sólo de riesgo de aparición de cáncer, sino también en el progreso y la heterogeneidad tumoral.

Algunos genes supresores de tumores, que son los que protegen contra el cáncer, dejan de funcionar porque ese gen se metila y la metilación bloquea el gen (Figura 6).

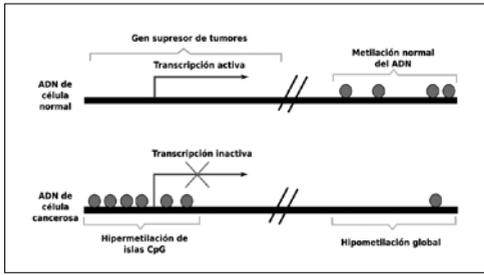


Figura 6.- Esquema representativo de los efectos de la metilación y de la hipermetilación del ADN en un gen supresor de tumores.

En la parte superior, cuando no se produce la metilación, el gen supresor de tumores se transcribe correctamente impidiendo la formación de una célula cancerosa. Mientras que en la parte inferior se representa la metilación e hipermetilación del ADN en las islas CpG lo que impide la transcripción del gen supresor de tumores, por lo cual se desarrollará una célula cancerosa.

En la Tabla I, se indican algunos de los genes conocidos que se silencian por hipermetilación del promotor (Serman et al., 2014).

Gen	Función	Tipo de cáncer
MLH1	Reparación del DNA	Colon, estómago,
BRCA1	Reparación del DNA, transcripción	Mama, ovario
p16 ^{INK4a}	Inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas (regulación del ciclo celular)	Múltiples tipos
p14 ^{ARF}	Inhibidor de MDM2 (regulación de p53)	Colon, estómago, riñón
p15 ^{INK4b}	Inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas (regulación del ciclo celular)	Leucemia
GSTP1	Conjugación al glutatión	Próstata, mama, riñón
p73	Homólogo de p53	Linfoma
ER / PR	Receptores de estrógenos / de progesterona	Mama
AR	Receptor de andrógenos	Próstata
RASSF1A	Homólogo a efector de ras	Diversos tipos
RB	Inhibidor del ciclo celular	Retinoblastoma, múltiples tipos
APC	Inhibidor de β-catenina	Tracto digestivo
RIZ1	Histona metil-transferasa	Mama, hígado, diversos tipos
DAPK	Proapoptótica	Linfoma, colon, pulmón
ADCY5 y EVX1	Apoptosis y adhesión celular	pulmón

Tabla I.- Genes silenciados en el cáncer por hipermetilación del promotor.

En el cáncer se han descrito numerosas alteraciones epigenéticas con relación a la metilación del ADN. El mecanismo más ampliamente estudiado del control epigenético de la expresión génica es la hipometilación global en las células tumorales que conduce a una inestabilidad cromosómica (del genoma), inestabilidad que es fundamental para que se desarrolle la carcinogénesis (Cancer Genome Atlas Research Network, 2013; Patel y Vanharanta, 2016).

Al mismo tiempo, se ha identificado la hipermetilación de regiones promotoras en una amplia mayoría de los genes supresores de tumores, que están fuertemente asociados con el desarrollo del tumor (Figura 6). Las células tumorales no solo se caracterizan por presentar la metilación del ADN, sino también por las modificaciones en la estructura de la cromatina (Ohgami y Arber, 2015).

El avance de estos estudios ha revelado que la regulación epigenética reside en el carácter reversible de los cambios epigenéticos, por lo que éstos pueden ser controlados químicamente mediante diferentes tratamientos.

Más frecuentemente se han llevado a cabo dos tipos de tratamientos: con inhibidores de la ADN metiltransferasa y mediante inhibidores de la histona desacetilasa (Marks et al., 2000; Zhu et al., 2013; Kumar et al., 2014). Algunos de ellos ya han sido aprobados para uso clínico en el tratamiento de ciertas enfermedades (por ejemplo, azacitidina, decitabine, vorinostat, romidepsine y ruxolitinib), mientras que otros tratamientos están todavía bajo investigación, en diferentes fases de estudios preclínicos y clínicos; por ejemplo, la lisina histona acetiltransferasa, lisina histona metiltransferasa, arginina histona metiltransferasa, inhibidores de polimerasa (ADP-ribosa) (Arber et al., 2008; Ohgami y Arber, 2015).

Además del potencial terapéutico, los cambios epigenéticos también se pueden emplear en el diagnóstico del tumor, en el pronóstico y en la evaluación en curso de la terapia anti-cáncer. Por ejemplo, la detección de la hipermetilación del gen septina 9 (SEPT9) en sangre se ha utilizado en los análisis del carcinoma colonorrectal, y la detección de la hipermetilación del gen S-transferasa p1 (GSTP1) en orina se ha utilizado como un biomarcador del cáncer de próstata.

La vía de señalización Wnt

La mayor parte de las vías de señalización que afectan tanto a la proliferación, como a la migración, diferenciación y apoptosis celular, juegan un papel importante en el desarrollo embrionario, pero también en la iniciación y progresión de tumores (Serman et al., 2014).

Los genes Wnt codifican para las proteínas Wnt, que forman parte del grupo de moléculas de señalización en procesos biológicos y del desarrollo. Se han estudiado particularmente por su relación con procesos oncológicos y diversas condiciones paraneoplásicas. El nombre es una contracción del inglés Wingless e Int, que fueron los primeros genes identificados (Willert y Nusse, 2012).

Las proteínas Wnt son glucoproteínas de secreción que actúan como ligandos para estimular vías de transducción de señal mediadas por receptores en organismos invertebrados y vertebrados. Hasta el momento se conocen cuatro vías de señalización Wnt, siendo la mejor conocida la llamada vía canónica o Wnt- β -catenina, muy conservada evolutivamente, cuyos componentes están epigenéticamente controlados. (Tam et al., 2009).

La actividad de esta vía depende de la concentración citoplasmática de β -catenina. Lo normal es que esta proteína se mantenga en bajas concentraciones en el citoplasma, gracias a un proceso de degradación dependiente de GSK-3, que conduce a la ubiquitinación y degradación de la β -catenina. Si se inhibe la actividad de GSK-3, también se inhibe la posterior degradación de la β -catenina, lo cual provoca un incremento de la β -catenina citoplasmática, que se dirige al núcleo, donde activa la transcripción del grupo de genes cuyos productos proteicos participan en procesos de división celular, de desarrollo embrionario y de morfogénesis

En particular, una gama de cánceres humanos muestra niveles elevados de β -catenina nuclear, un sello distintivo de la señalización activa Wnt/ β -catenina. Cada vez hay más evidencia, para una variedad de tumores malignos humanos, de que una inactivación epigenética de inhibidores de la vía Wnt/ β -catenina se asocia con un resultado fenotípico favorable a tumores. La señalización de Wnt anómala se ha convertido en un sello de algunos tipos de tumores sólidos, más notablemente el cáncer colonorrectal y carcinomas hepatocelulares (Serman et al., 2014).

La identificación de los eventos epigenéticos anómalos que activan la vía Wnt/ β -catenina puede proporcionar biomarcadores útiles para la detección del cáncer y la predicción del pronóstico. Los cambios epigenéticos (metilación/desacetilación de histonas o metilación del gen promotor) son reversibles mediante la utilización de agentes farmacológicos, como inhibidores

de la ADN metiltransferasa (la 5-aza-2'-desoxicitidina, Zebularin) e inhibidores de la histona desacetilasa (TSA, SAHA y PXD101) (Cheng et al., 2004; Tao y Chang, 2007).

Se han descrito un buen número de agentes experimentales para inhibir la vía de señalización Wnt. Un ejemplo de ello es una acetil transferasa unida a la membrana que inhibe la actividad de porcupine, molécula decisiva para la síntesis de Wnt. Una segunda molécula inhibe la destrucción de axina, molécula que funciona como un supresor natural de la señalización Wnt. La molécula ICG-001 inhibe selectivamente la vía de señalización Wnt bloqueando la unión de β -catenina a la proteína de unión del elemento de respuesta al AMP cíclico. El tratamiento con el ICG-001 en líneas celulares de cáncer de colon se resolvió en apoptosis (Serman et al., 2014).

La vía se interrelaciona con un número significativo de vías de señalización celular, entre ellas la vía Notch, que también tiene como objetivo central el coordinar el desarrollo de órganos y mantener la homeostasis de ciertos tejidos. También el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el transformante beta (TGF- β) interaccionan con la vía Wnt. (Ochoa-Hernández et al., 2012; Serman et al., 2014).

Los mecanismos epigenéticos y diversos tipos de cáncer

El carcinoma ductal de páncreas es una forma de cáncer de páncreas que se forma en los conductos glandulares del mismo. Es una de las formas más frecuentes de cáncer en la glándula pancreática y se ha identificado una fuerte asociación con el gen p16INK4a, supresor del ciclo celular. El número medio de genes metilados relacionados con el tumor, la incidencia de metilación del ADN y el nivel de expresión de la proteína DNMT1, están aumentados en el epitelio del conducto pancreático tumoral en comparación con el del conducto pancreático normal.

Con respecto al análisis de cánceres del tejido pulmonar, cuando Sato et al., (2015), analizaron muestras control de tejido pulmonar normal (LC) obtenido de pacientes sin tumor pulmonar primario, muestras de tejido pulmonar no canceroso (LN) obtenido de pacientes con adenocarcinomas de pulmón y muestras del propio tejido del adenocarcinoma de pulmón (LT) y las analizaron desde el punto de vista de las islas CpG, las alteraciones de la metilación del ADN fueron evidentes en las muestras de LN en relación con las muestras control LC y mucho más evidentes en las muestras LT. Los estudios se centraron en los genes ADCY5, EVX1 y otros, involucrados en la apoptosis y la adhesión celular, viéndose que los niveles de expresión del ARNm de estos genes estaban regulados directamente por metilación del ADN, y se observó una disminución de la expresión de su mRNA en muestras de LT, correlacionados significativamente con la agresividad tumoral. Cuando estos genes se expresaron ectópicamente en líneas celulares de cáncer de pulmón, se indujo una supresión del crecimiento y apoptosis, lo que indica que estos genes podrían convertirse en dianas terapéuticas de los adenocarcinomas de pulmón.

Estos controles epigenéticos también se están observando en otros tipos de enfermedades, como las autoinmunes (Ahmadi et al., 2017) o la esclerosis múltiple (Hojati, 2017).

En el diagnóstico de la Leucemia mieloide aguda (LMA)

La leucemia mieloide aguda (también conocida como leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia granulocítica aguda o LMA) es el tipo más común de leucemia aguda en adultos.

En condiciones normales la médula ósea produce los mieloblastos que, tras madurar, se convierten en granulocitos, células encargadas de la defensa del organismo contra las infecciones. En la LMA las células de la línea mieloide (mieloblastos) proliferan de forma anormal, invadiendo

progresivamente la médula ósea e interfiriendo la producción de células normales de la sangre, lo que origina insuficiencia medular e infiltra tejidos extramedulares.

Se han descrito numerosas alteraciones citogenéticas, especialmente translocaciones entre diversos cromosomas e inversiones, así como también muchas mutaciones que afectan a la secuencia de ADN, como las mutaciones en el gen NPM1, que codifica para la proteína nucleofosmina, funcionando como una fosfoproteína nuclear y chaperona nuclear. Las mutaciones en este gen pueden verse en más del 50% de las LMA de cariotipo normal. En casi el 80% de las LMA con el gen NPM1 mutado está presente una duplicación nucleotídica característica de 4 bases (TCTG), designadas como mutación o variantes.

Pero también y como señalan Ohgami y Arber (2015), se observa efecto de los mecanismos epigenéticos de metilación e hidroximetilación del ADN y de modificación de histonas en esta patología humana. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ya ha incluido algunas de estas marcas epigenéticas en su categorización para el diagnóstico (Figueroa et al., 2010; Ohgami et al., 2012; Cancer Genome Atlas Research Network, 2013; Ohgami y Arber, 2015). (Tabla II).

Gen	Función	Factor epigenético	Consecuencia de la acción de la epigenesis	Incidencia en las LMA
<i>DNMT3A</i>	Enzima de metilación <i>de novo</i>	Metilación	Aumenta proliferación celular	10-25 %
<i>TET2</i>	Hidroximetilación	Metilación	Silenciamiento	5-25 %
<i>IDH1</i>	Enzimas NADP+	Metilación	Silenciamiento	15-30 %
<i>IDH2</i>	Enzimas NADP+	Metilación	Silenciamiento	15-30 %
<i>EZH2</i>	Control de la transcripción	Modificación histonas	Desequilibrio	5-30 %
<i>MLL</i>	Control de la transcripción	Modificación histonas	Desequilibrio	5-30 %
<i>ASXL1</i>	Proteína de unión a la cromatina	Modificación histonas	Desequilibrio	5-30 %
ARN nc		Sobreexpresión del miR126	Inhibe apoptosis y aumenta viabilidad c. neoplásicas	t(8:21) e inv (16)
ARN nc		Sobreexpresión de los miR-10a, miR-10b y miR-15535, 36, 42.		Mutaciones de los genes <i>FLT3</i>
ARNnc		Sobreexpresión de los miR-181a y miR-181b		Mutación del gen <i>CEBPA</i>

Tabla II.- Efectos epigenéticos sobre determinados genes y sus consecuencias sobre las leucemias mieloides agudas (LMA)

Como se indica en la Tabla II, respecto a la metilación del ADN, la mutación del gen que codifica para la ADN metiltransferasa 3A (DNMT3A) que, como se ha indicado anteriormente, se involucra en la metilación de novo de los sitios CpG, está presente entre un 10 a un 25 % de las Leucemias mieloides agudas. La más común de estas mutaciones se produce en R882 y da lugar a un incremento en la proliferación celular (Yan et al., 2011; Tan et al., 2017).

Y respecto a la hidroximetilación del ADN se han identificado mutaciones en los genes TET2, IDH1 y IDH2. El gen TET metilcitosina dioxigenasa-2 (TET2) codifica para una proteína que reconoce las citosinas metiladas mediante la transformación de la 5-metilcitosina en 5-hidroximetilcitosina, en la que el grupo metilo oxidado termina separándose de la citosina, dejándola libre y, por consiguiente, el gen puede expresarse. Entre un 5 a un 25% de las LMAs tienen mutaciones somáticas en este gen dando lugar a la pérdida de función. (Ohgami y Arber, 2015).

Los genes isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) y -2 (IDH2) codifican para las enzimas NADP+, que transforman el isocitrato en alfa-cetoglutarato en el ciclo de Krebs, y sus mutaciones se presentan entre un 15 a un 30 % de las LMAs.

También están actuando las modificaciones de las histonas. Se han identificado mutaciones en los genes EZH2, MLL y ASXL1. Y en concreto el gen ASXL1, que codifica para la proteína de unión a la cromatina, está mutado en el 5-30% de las LMAs (Ohgami y Arber, 2015).

Y finalmente se observa la actuación de determinados ARNnc. Así por ejemplo, las LMA con la t (8; 21) o la inv (16), muestran la sobreexpresión del ARN miR126. Este miARN inhibe la apoptosis y aumenta la viabilidad de células neoplásicas

En las LMA que presentan mutaciones de FLT3 (FLT3-ITD), se han observado miARNs sobreexpresados: miR-10a, miR-10b y miR-15535, 36, 42. Así como sobreexpresión de los ARNnc, miR-181a y miR-181b, que está asociada a la mutación del CEBPA en pacientes con LMA con cariotipo normal (Tan et al., 2017).

Una estrategia terapéutica cuyo blanco contemple los mecanismos genéticos, moleculares y epigenéticos permitirá un abordaje individualizado para cada paciente en la Medicina de precisión.

La diferencia fundamental entre las alteraciones genéticas y epigenéticas es la naturaleza irreversible de las primeras, mientras que las últimas son potencialmente reversibles, permitiendo su intervención terapéutica.

La hipermetilación aberrante presente en las leucemias da lugar a una supresión de la función génica. De este modo, la desmetilación del ADN con el uso de agentes hipometilantes resulta útil en la reactivación de genes silenciados y así, indirectamente, dar lugar a la supresión del clon leucémico. La azacitidina (5-aza) y la decitabina son dos potentes agentes inhibidores de las DNMTs, interrumpiendo su interacción con el ADN.

La inhibición de la actividad de las HDACs es otro enfoque para restablecer la expresión génica. Distintos HDACi (inhibidores de HDAC), como el fenilbutirato de sodio, el ácido valproico, los depsipéptidos FK228, MS-275, LBH589 y MGCD0103 fueron empleados como monoterapia en pacientes con LMA, con respuestas fallidas.

Los resultados de los estudios previamente descritos motivaron el desarrollo de terapias combinadas dirigidas a mejorar las tasas de respuesta. Uno de estos enfoques es el uso de agentes hipometilantes asociados con HDACi. No obstante, dado que estos tratamientos no se dirigen a una molécula blanco específica, los efectos de los agentes hipometilantes y los HDACi podrían tener consecuencias no previstas en lo que respecta a la expresión de genes y favorecer el crecimiento y desarrollo del tumor.

Actualmente, múltiples estudios con terapias combinadas se encuentran en desarrollo.

VI.- EPIGÉNESIS Y EL CEREBRO. EL ESTRÉS. EL ENVEJECIMIENTO PREMATURO.

La Epigenética en la actuación del cerebro

En el momento que nacemos tenemos unos 100.000 millones de neuronas. En el transcurso de nuestra vida, nuestras experiencias y el medio ambiente siguen dando forma y reforma a las conexiones del cerebro. Se producen millones de “marcas epigenéticas” que marcan o dirigen al genoma acerca de lo que debe hacer, cuándo, cómo y dónde.

Lister et al., 2013, han mapeado los lugares del ADN de las neuronas y de las células de la glía donde se producen las mutilaciones y han establecido la relación metilación mCH/no metilación mCG después del nacimiento, (figura 7). Y Kochmanski et al., 2017, han estudiado los efectos de la exposición a tóxicos sobre el epigenoma, según la edad.

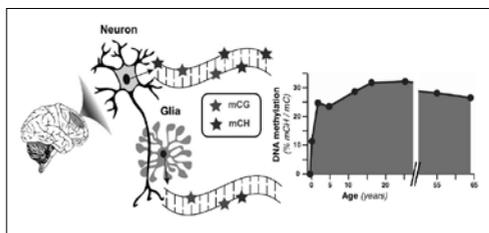


Figura 7. Evolución de la proporción de metilación mCH y mC, en las neuronas y en las células de la glía, a partir del nacimiento y a lo largo de la vida.

Los agentes epigenéticos están actuando sobre el desarrollo y el comportamiento cerebral. La metilación del ADN está implicada en el desarrollo y la plasticidad del cerebro de los mamíferos, especialmente en el aprendizaje y la memoria (Kim et al., 2017). El Proyecto BRAIN está estudiando, de forma esencial, la desmetilación del ADN que se está produciendo en los genes implicados en la memoria.

El portal del Roadmap Epigenomic Mapping Consortium tiene ya los resultados epigenéticos obtenidos en los diferentes tejidos, entre ellos las distintas regiones del cerebro humano, en cada cromosoma de la dotación (<http://www.roadmapepigenomics.org>).

Se han realizado estudios con relación al patrón, la especificidad celular y la dinámica de la metilación del ADN en la corteza frontal humana y de ratón, a lo largo de su vida útil, y se ha podido demostrar que la reconfiguración generalizada del metiloma (mapa de metilación del ADN en el genoma) se produce durante el desarrollo fetal hasta el adulto joven, coincidiendo con la sinaptogénesis. Durante este período, la metilación mCH (donde H puede ser A, C o T) se acumula en las neuronas, pero no en la glía, para convertirse en la forma dominante de metilación en el genoma neuronal humano. La metilación mCH está presente en el cerebro de ratón adulto y humano, pero es raro o ausente en otras células diferenciadas (Guo et al., 2011).

La diversidad de células neuronales y gliales en la corteza frontal plantea la cuestión de qué características de la metilación del ADN se encuentran en cada tipo de célula. Las neuronas presentan un mayor enriquecimiento para mCH en comparación con la glía. En las neuronas humanas la metilación mCH es la forma dominante de metilación en el genoma y se produce en el 5% de los sitios CH y en el 10% de los CA. De toda la fracción metilada de los genomas neuronales humanos adultos, mCH representa el 53%, mientras que mCG constituye el 47%. Aunque es escasa en la glía, el enriquecimiento de la metilación mCH se produce dentro de los genes CH-hipometilados en las neuronas, como el gen *Mef2c*, un activador transcripcional que desempeña papeles críticos en el aprendizaje y la memoria, en la diferenciación neuronal, la plasticidad sináptica y la regulación del número de sinapsis y función (Yu et al., 2012; Lee et al., 2017).

La posición de cada metilación mCH está altamente conservada. En los mapas ya descritos de los lugares de metilación hmC y mC en el cerebro humano, se demuestra que los lugares hmCs aumentan marcadamente desde la etapa fetal hasta la fase adulta, y en el cerebro adulto, el 13% de todos los CpGs son altamente hidroximetilados con fuerte enriquecimiento en las regiones génicas y los elementos reguladores distales. La metilación hmC ejerce un importante papel en la regulación de splicing y la expresión génica.

Por otra parte, los mapas de 5-hidroximetilcitosina (hmC) del genoma completo revelaron que la hidroximetilación C se centra en células cerebrales fetales en regiones reguladoras que son CG-desmetiladas y en el cerebro adulto (Wei et al., 2014). La 5-hidroximetilcitosina (hmC), se acumula junto con sus derivados más altamente oxidados, como la 5-formilcitosina y 5-carboxilcitosina. Estas modificaciones de mC se implicaron como intermediarios en una vía de desmetilación del ADN activo.

La hidroximetilación es el principal estado de modificación de una gran parte de los CpG situados en potenciadores potenciados y regiones activamente transcritas, lo que sugiere su papel en el ajuste epigenético en estas regiones (Lee et al., 2017).

El contenido de la hmC en el cerebro de mamíferos es de cinco a diez veces mayor que en cualquier otro tejido, lo que hace pensar en un papel potencial de hmC en el cerebro. Se ha demostrado que los ratones mutantes para el gen TET1 (recordando que el gen TET1 da lugar a una proteína que transforma la 5-metilcitosina a 5-hidroximetilcitosina y que el grupo metilo oxidado termina separándose de la citosina dejándola libre) muestran defectos de memoria, lo que sugiere que la hidroximetilación del ADN desempeña un papel importante en la función cerebral normal.

Con respecto a la modificación de las histonas, este efecto epigenético ha sido implicado en varias condiciones psiquiátricas crónicas como un mecanismo potencial por el cual los estímulos ambientales causan cambios que permanecen en la expresión génica y el comportamiento (Tsankova et al., 2007; Dyrvig et al., 2017).

La respuesta al estrés

Cuando se produce una situación de estrés el organismo moviliza sus fuentes energéticas para entrar en acción (Selye, 1984). El resultado es la secreción de hormonas del estrés (adrenalina y cortisol). Una vez desaparece el peligro, estas hormonas disminuyen, el organismo rehace sus reservas y pasa al modo reposo.

Las hormonas del estrés deben unirse a los receptores. Teniendo en cuenta lo importante que es el cortisol para diversas funciones biológicas, dispone de receptores por todo el organismo, incluso en el cerebro. La percepción de un agente estresante estimula el sistema de respuesta al estrés. Pero ¿qué la detiene?. La hormona secretada recibe información acerca del momento en que ya no se debe dar más respuesta y cuando esto sucede, regresa al principio de la cadena del sistema de respuesta, se fija en los receptores y éstos desactivarán los genes implicados. Por consiguiente, los receptores del cortisol juegan un papel preponderante en la regulación de la respuesta al estrés porque permiten desencadenar, mantener o detener la respuesta (Provençal y Binder, 2015).

Los cuidados prodigados por la madre a su hijo influyen en la actividad del gen que produce receptores del cortisol. Los estudios realizados en tejidos cerebrales de ratas han demostrado que el gen está activo en las ratas bien amamantadas e inactivo en las ratas descuidadas.

Es la presencia de metilación del ADN lo que impide la producción de receptores. Se ha demostrado que la manera de reaccionar en caso de estrés se programa en el curso de la primera semana de vida a través de los cuidados maternos y se asocia a un etiquetaje del gen de los receptores de cortisol, que persiste en la edad adulta.

El estrés emocional deja huella en nuestro ADN. Lo que significa que podemos controlar el daño que está haciendo sobre nuestro epigenoma (Wilkinson et al., 2009). Podemos hacer reversibles las alteraciones que hemos podido experimentar en el pasado y recuperar el equilibrio

epigenómico. Se están ensayando muchos tipos de tratamientos, pero también se está viendo que con nuestros estilos de vida podemos controlar el daño epigenético (Kochmanski et al., 2017; Feng et al., 2017).

Ya se han descrito diversos genes implicados en el comportamiento humano, como el gen NR3C1 en el que se han observado diferencias en la metilación del ADN, asociadas tanto con el cuidado materno como con el abuso infantil (Mehta et al., 2013; Suderman et al., 2014; Filho et al., 2017).

En la corteza prefrontal y en el hipocampo, donde se desarrollan procesos de estrés psicosocial y la fisiopatología de los trastornos afectivos, se han demostrado variaciones de funcionamiento de las citoquinas (las citoquinas son proteínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares. Son responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis. Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares, células endoteliales, epiteliales, adipocitos, del tejido muscular o miocitos y del tejido conjuntivo. Su acción fundamental consiste en la regulación del mecanismo de la inflamación y son especialmente importantes en el sistema inmunológico).

También se producen modificaciones epigenéticas en el gen BDNF dando lugar a patologías psiquiátricas (el factor BDNF es una pequeña neurotrofina secretada por las células neuronales y gliales del hipocampo y de la corteza prefrontal, áreas que controlan el estado de ánimo y las emociones). BDNF actúa sobre ciertas neuronas del sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico, ayudando a apoyar la supervivencia de las neuronas existentes y a fomentar el crecimiento y la diferenciación de las nuevas neuronas y las sinapsis. En el cerebro, es activo en el hipocampo, la corteza y las áreas basales del cerebro anterior, vitales para el aprendizaje, la memoria y el pensamiento superior. También se expresa en la retina, las neuronas motoras, los riñones, la saliva y la próstata.

Se han descrito numerosas evidencias de la actuación epigenética en el estrés postnatal. En el tejido cerebral, se encontró que la metilación del ADN se alteraba tras el estrés postnatal en numerosos genes implicados en la actividad cerebral. Algunos de estos cambios se mantuvieron incluso en la edad adulta.

Los cambios en la metilación del ADN asociados al estrés postnatal no se limitan al cerebro, sino que también se observan en los sistemas periféricos, poniendo de relieve que tales cambios pueden ser inducidos por influencias de todo el sistema. Por lo tanto, los efectos duraderos de este estrés son probablemente reflejados también en tejidos fuera del cerebro con riesgos adicionales para la salud, como el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (Danese y McEwen, 2012; Farre et al., 2015). Esta respuesta temprana a la adversidad no se limita a la metilación del ADN, pues también intervienen otros mecanismos epigenéticos, como la hidroximetilación del ADN en la corteza prefrontal (Massart et al., 2014).

Se ha demostrado que hay un componente epigenético en la inserción biológica del estrés postnatal que moldea el riesgo y la resiliencia para el posterior desarrollo de trastornos conductuales y psiquiátricos (Zannas y Binder, 2014).

La importancia de los entornos estresantes postnatales en el desarrollo del niño está bien ilustrada en el estudio realizado por Kolominsky et al., 1999, con lactantes cuyas madres estuvieron expuestas a la radiación durante el embarazo en el accidente atómico de Chernobyl en 1985. Sorprendentemente, los investigadores encontraron que no es el nivel de exposición a la radiación, como se anticipaba, sino el nivel de estrés de las madres y padres, ante la evacuación y reubicación.

El estrés materno durante o antes del embarazo igualmente puede tener un impacto a largo plazo en la descendencia. Aquí los efectos epigenéticos sobre las enzimas clave y los genes parecen jugar un papel crítico al alterar la permeabilidad placentaria a los glucocorticoides, o por los efectos directos sobre los genes implicados en los efectos epigenéticos posteriores. La exposición al estrés también puede afectar a las próximas generaciones y estos efectos son transmitidos directamente por los gametos, con la mayor evidencia de la participación de microRNAs regulados por el estrés en el esperma (Filho et al., 2017).

El epigenoma de una célula es altamente dinámico, siendo gobernado por una interacción compleja de factores genéticos y ambientales ya que puede modularse por factores externos. Se sabe que el tabaco, el consumo excesivo de alcohol o la radiación solar, lo alteran de una manera negativa. Por el contrario, se sabe que el ejercicio físico o unos hábitos saludables tienen un impacto epigenético positivo (Allis y Jenuwein, 2016).

También se han identificado efectos epigenéticos en enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple y muchas patologías más.

La relación de la epigenética con el envejecimiento es múltiple

En general, morimos con un genoma idéntico con el nacemos. El epigenoma, en cambio varía. Estudiando el cerebro, por ejemplo, se ha averiguado que tiene un epigenoma que cambia desde el nacimiento hasta la adolescencia y se mantiene estable en la etapa de adulto para ir degenerando.

Analizando niños con envejecimiento prematuro, se ha observado que la metilación del ADN cuando tienen ocho años es la que correspondería a una persona de noventa. Y un epigenoma envejecido implica que a esos niños les queda poco tiempo de vida porque, aunque su edad cronológica sea de ocho años, biológicamente tienen noventa. Quizás en el futuro la epigenética servirá para predecir con más certeza el tiempo de vida. (García et al., 2012).

VII.- MAPAS Y EPIGENOMA.

¿Será posible elaborar un mapa que permita caracterizar todas las marcas epigenéticas del ADN en cada individuo?

El llamado mapa genómico completo de las marcas epigenéticas es actualmente desconocido, pero ya se han obtenido los primeros epigenomas completos, los llamados metilomas del ADN. Hay más de 129 epigenomas humanos acerca de las diferentes marcas, que ya se están analizando para alcanzar, muy pronto, una información integrada (Roadmap Epigenomics Consortium y el International Human Epigenome Consortium, 2017). (Figura 9).

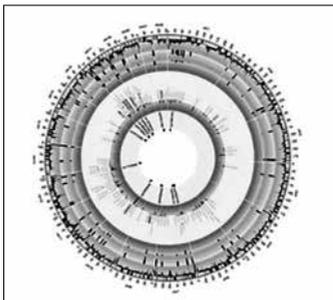


Figura 9. Marcas de metilación del ADN en cada región cromosómica relacionadas con el ADN de cerebro humano. Se han identificado cambios significativos entre pacientes con la enfermedad de Alzheimer e individuos sanos.

Además del rápido desarrollo de nuevas tecnologías de mapeo del epigenoma, otro factor importante que potencia el notable progreso de la epigenómica es la formación de muchos consorcios de investigación en todo el mundo. Entre estos consorcios destacan el Proyecto Epigenome, el Proyecto ENCODE, el BLUEPRINT Project y el Consorcio Internacional de Epigenoma Humano (IHEC). Estos consorcios normalizan los protocolos experimentales, recomiendan procedimientos de análisis de datos y, lo más importante, facilitan el acceso a grandes cantidades de información y resultados antes de su publicación. El análisis integrativo de los mapas epigenómicos ha facilitado el estudio de los programas de regulación genética implicados en la pluripotencia, la adipogénesis y la diferenciación de los cardiomiocitos (Rada-Iglesias et al., 2012; Wamstad et al., 2012; Gifford et al., 2013; Xie et al., 2013; Zhu et al., 2013; Mikkelsen et al., 2015; Zacher et al., 2017). Además, la comparación con los estudios de asociación a nivel genómico (GWAS) proporciona conocimientos sobre la patogénesis de muchas enfermedades humanas (Figura 10).

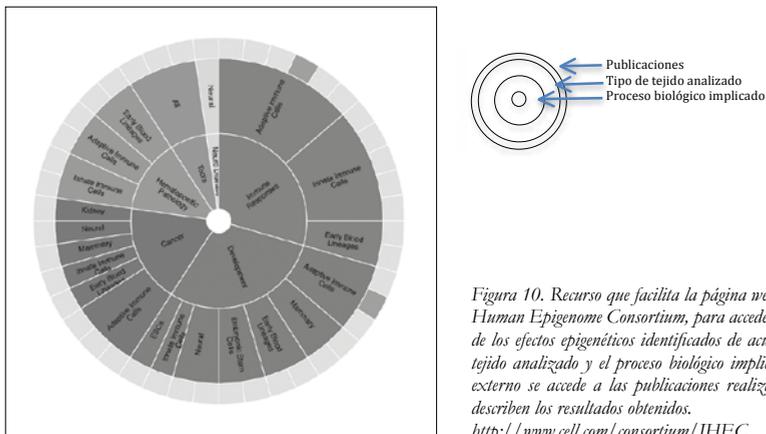


Figura 10. Recurso que facilita la página web del International Human Epigenome Consortium, para acceder a los datos acerca de los efectos epigenéticos identificados de acuerdo con el tipo de tejido analizado y el proceso biológico implicado. En el círculo externo se accede a las publicaciones realizadas en las que se describen los resultados obtenidos.

<http://www.cell.com/consortium/IHEC>

VIII.- EL FUTURO DE LA EPIGENÉTICA.

Lo más urgente es identificar todas las marcas epigenéticas que afectan a nuestro genoma, para poder establecer tratamientos para las enfermedades que hasta ahora no se han podido superar. Por ello, la mayoría de los países avanzados están realizando importantes esfuerzos para llevar a cabo programas de investigación, tratando de conocer todo ello y de obtener fármacos y tratamientos que puedan ayudar a resolver estas patologías.

Es necesario profundizar, igualmente, sobre los efectos que tanto las sustancias que se consumen, como las situaciones sociales que se experimentan, están ejerciendo en la expresión de los genes. También es de gran interés el conseguir retrasar el envejecimiento, o seguir creciendo en la llamada Neuroepigenética, porque todavía no se ha determinado cómo se traduce la metilación del ADN y la función alterada del comportamiento.

Y, por supuesto, es necesario que los esfuerzos se dirijan a conocer en su totalidad el mapa epigenómico humano en la Medicina de precisión, para saber la localización de cada epimutación asociada a cada enfermedad; así se podrá determinar el riesgo que tiene cada persona de contraer enfermedades, tratarlas y fomentar los cambios de estilo de vida que puedan prevenir la expresión de los genes equivocados.

¿Cómo influyen los mecanismos epigenéticos sobre la expresión de los genes?

A modo de interruptor: activándolos o impidiendo su expresión y a modo de almacén.

Pero todavía quedan muchos interrogantes por responder. ¿Quién controla los interruptores que activan o desactivan los genes?. Los interruptores están controlados por los propios genes y por la constante interacción con el entorno. El hecho de que la expresión del gen esté condicionada por factores externos prueba que nada está totalmente determinado con antelación. Los genes no son capaces de activarse por sí mismos y su activación depende de señales que provienen del entorno. ¡Y lo más esperanzador es que este proceso de activación o desactivación es reversible!

La Epigenética nos demuestra la errónea separación que Platón y posteriormente Descartes, defendían entre materia y espíritu y el olvido de que nuestra mente y nuestra voluntad también pueden controlar nuestro cuerpo. Somos algo integrado, no separado. Todo está interrelacionado y además de un modo dinámico, cambiante. El entorno no es ajeno a nosotros. No hay determinismo en nuestra biología, la secuencia de bases nitrogenadas del ADN, es decir, los genes, no son los únicos responsables de nuestra idiosincrasia. El psicoanálisis y la psicopatología han buscado demostrar, durante décadas, la influencia de la “psiquis” en la evolución y en la aparición de las enfermedades. Faltaba describir un mecanismo que la Epigenética puede ofrecer (Bakulski et al., 2017).

Obras recientes dedicadas a la Epigenética son reveladoras. Como Zammatteo (2014) explora en su libro: “El Impacto de las emociones sobre el ADN”, o como Church (2015), quien afirma que “los genes se activan o inactivan de acuerdo con nuestras creencias, emociones y actitudes”.

La Epigenética es el interlocutor entre la Genética y el ambiente, la mecánica responsable de las variaciones en la expresión escrita de los genes ante el estrés ambiental. Las modificaciones epigenéticas no afectan a la secuencia escrita del ADN de los genes, pero sí son capaces de cambiar el cómo se empaquetan, cómo se organizan y cómo se expresan esos genes. El reto es llegar a conocer cómo interactúan los genes entre sí y con el ambiente y cómo y por qué se crean las marcas epigenéticas que se heredan por las generaciones siguientes sin modificar el ADN.

La Epigenética parece ser portadora de una revolución en materia de salud y bienestar. En particular, muchas enfermedades que nos afectan durante la vida son la consecuencia de eventos precoces que dejan sobre el cuerpo su firma epigenética.

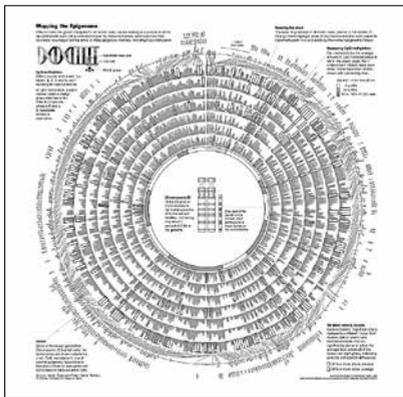


Figura 11. Mapa de metilación del ADN en el cromosoma 22 humano. Cada círculo concéntrico indica el mapa de metilación obtenido en cada tejido analizado. Miles de datos ya identificados en el cromosoma 22, uno de los más pequeños de la dotación cromosómica humana.

<https://cnbo.files.wordpress.com/2010/01/map70.gif>

Cada día se aportan más datos de metilación y de modificación de histonas, así como los efectos de los ARN no codificantes. Y esto es sólo el comienzo.

Como todo, en la Ciencia Médica se abren nuevos horizontes que, a su vez, cuando éstos se logren, volverán a abrirse otros nuevos.

Esta es la grandeza y el desafío que significa progresar en Medicina e ir avanzando y profundizando en el saber para hacer frente al gran reto de la lucha contra las enfermedades.

He dicho. ¡Muchas gracias por su atención!

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmadi M, Gharibi T, Dolati S, Rostamzadeh D, Aslani S, Baradaran B, Younesi V, Yousefi M. 2017. Epigenetic modifications and epigenetic based medication implementations of autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother.* 87: 596-608.

Allis CD, Jenuwein T. 2016. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet.* 17 (8): 487-500.

Arber DA, Brunning RD, Le Beau MM, Falini B, Vardiman JW, Porwit A, Thiele J, Bloomfield CD. 2008. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, (eds). Geneva, Switzerland. WHO Press:110–123.

Bakulski KM, Halladay A, Hu VW, Mill J, Fallin MD. 2016. Epigenetic Research in Neuropsychiatric Disorders: the “Tissue Issue”. *Curr Behav Neurosci Rep.* 3 (3): 264-274.

Bell JT, Spector TD. 2011. A twin approach to unravelling epigenetics. *Trends Genet* 27(3):116-125.

Bird A. 2002. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Gen Develop* 16:6-21.

Bousiges O, Vasconcelos AP, Neidl R, Cosquer B, Herbeaux K, Panteleeva I, Loeffler JP, Cassel JC, Boutillier AL. 2010. Spatial memory consolidation is associated with induction of several lysine-acetyltransferase (histone acetyltransferase) expression levels and H2B/H4 acetylation-dependent transcriptional events in the rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 35 (13): 2521-2537.

Cancer Genome Atlas Research Network. 2013. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 368:2059–74.

Carthew RW, Sontheimer EJ. 2009. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 136: 642–655.

Chatterjee A, Eccles M. 2015. DNA methylation and epigenomics: new technologies and emerging concepts. *Genom Biol* 16:103.

Cheng JC, Yoo CB, Weisenberger DJ, Chuang J, Wozniak C, Liang G. 2004. Preferential response of cancer cells to zebularine. *Cancer Cell* 6:151-158.

Church D. 2013. Le génie dans vos genes: médecine épigénétique et nouvelle biologie de l'intention, Dangles.

- Church GM. 2015. Precision Chemistry for Precision Medicine. *ACS Central Science* 1: 11-13.
- Clark SJ. 2007. Action at a distance: epigenetic silencing of large chromosomal regions in carcinogenesis. *Hum Mol Genet* 1:88-95.
- Constantinof A, Moisiadis VG, Matthews SG. 2016. Programming of stress pathways: A transgenerational perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol*.160:175-180.
- Crouse HV. 1960. The Controlling Element in Sex Chromosome Behavior in *Sciara*. *Genetics* 45 (10): 1429-1443.
- Cruikshanks HA, McBryan T, Nelson DM, Vanderkraats ND, Shah PP, van Tuyn J, Singh Rai T, Brock C, Donahue G, Dunican DS, Drotar ME, Meehan RR, Edwards JR, Berger SL, Adams PD. 2013. Senescent cells harbour features of the cancer epigenome. *Nat Cell Biol*. 15 (12): 1495-1506.
- Danese A, McEwen BS. 2012. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & Behavior* 106: 29–39.
- Djebali S, Lagarde J, Kapranov P, Lacroix V, Borel C, Mudge JM, Howald C, Foissac S, Ucla C, Chrast J, Ribeca P, Martin D, Murray RR, Yang X, Ghamsari L, Lin C, Bell I, Dumais E, Drenkow J, Tress ML, Gelpi JL, Orozco M, Valencia A, van Berkum NL, Lajoie BR, Vidal M, Stamatoyannopoulos J, Batut P, Dobin A, Harrow J, Hubbard T, Dekker J, Frankish A, Salehi-Ashtiani K, Reymond A, Antonarakis SE, Guigó R, Gingeras TR. 2012. Evidence for transcript networks composed of chimeric RNAs in human cells. *PLoS One*. 7(1): e28213.
- Dyrvig M, Qvist P, Lichota J, Larsen K, Nyegaard M, Børghlum AD, Christensen JH. 2017. DNA Methylation Analysis of BRD1 Promoter Regions and the Schizophrenia rs138880 Risk Allele. *PLoS One*. 17;12(1):e0170121. doi: 10.1371/journal.pone.0170121
- Fabbri C, Ravaioli A, Ravaioli A, Bucchi L, Balducci C, Canuti D, Desiderio F, Foca F, Panzini I, Falcini F. 2007. Risk of cancer of the prostate and of the kidney parenchyma following bladder cancer. *Tumori*. 93 (2): 124-8.
- Farré P, Jones MJ, Meaney MJ, Emberly E, Turecki G, Kobor MS. 2015. Concordant and discordant DNA methylation signatures of aging in human blood and brain. *Epigenetics Chromatin*. 8: 19.
- Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. 2006. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet* 7(1):21-33.
- Feng J, Pena CJ, Purushothaman I, Engmann O, Walker D, Brown AN, Issler O, Doyle M, Harrigan E, Mouzon E, Vialou V, Shen L, Dawlaty MM, Jaenisch R, Nestler EJ. 2017. Tet1 in Nucleus Accumbens Opposes Depression- and Anxiety-Like Behaviors. *Neuropsychopharmacology*. doi: 10.1038/npp.2017.6.
- Figueroa ME, Lugthart S, Li Y, Erpelinck-Verschueren C, Deng X, Christos PJ, Schifano E, Booth J, van Putten W, Skrabanek L, Campagne F, Mazumdar M, Grealley JM, Valk PJ, Lowenberg B, Delwel R, Melnick A. 2010. DNA methylation signatures identify biologically distinct subtypes in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 17:13-27.
- Filho MO, de Freitas BS, Garcia RC, de Freitas Crivelaro PC, Schröder N, de Lima MN. 2017. Dual influences of early-life maternal deprivation on histone deacetylase activity and recognition memory in rats. *Neuroscience*. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.12.054.

- García R, Ayala PA, Perdomo SP. 2012. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev. Cienc. Salud* 10 (1): 59-71.
- Gifford H, Wilson D, Boulton A, Walker L, Shepherd-Sinclair W. 2013. Maori nurses and smoking: what do we know? *N Z Med J.* 126 (1384): 53-63.
- Gräff J. and Mansuy IM. 2009. Epigenetic dysregulation in cognitive disorders. *Eur J Neurosci* 30 (1):1-8.
- Guo, J., Garrett, M., Micklem, G., Brogna, S. 2011. Poly(A) Signals Located near the 5' End of Genes Are Silenced by a General Mechanism That Prevents Premature 3'-End Processing. *Mol. Cell. Biol.* 31 (4): 639-651.
- Hawkins RD, Hon GC, Ren B. 2010. Next-generation genomics: an integrative approach. *Nature Reviews Genetics* 11: 476-486.
- He Y, Ecker JR. 2015. Non-CG methylation in the Human Genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 16: 55-77.
- Heyn H, Moran S, Hernando-Herraez I, Sayols S, Gomez A, Sandoval J, Monk D, Hata K, Marques-Bonet T, Wang L, Esteller M. 2013. DNA methylation contributes to natural human variation. *Genome Res.* 23 (9):1363-1372.
- Hojati Z. 2017. Molecular Genetic and Epigenetic Basis of Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 958:65-90.
- Holliday R, Pugh JE. 1975. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science* 186:226-232.
- <http://www.roadmapepigenomics.org>
- <http://www.genboree.org/epigenomeatlas/multiGridViewerPublic.rhtml>
- <http://www.blueprint-epigenome.eu/index.cfm?p=3D6C68FA-3048-9110-625D850E3E055A84>
- Huang XF, Tan YY, Huang X, Wang Q. 2007. Effect of chronic treatment with clozapine and haloperidol on 5-HT(2A and 2C) receptor mRNA expression in the rat brain. *Neurosci Res.* 59 (3): 314-321.
- Hughes V. 2014. Epigenetics: The sins of the father. *Nature.* 507 (7490): 22-24.
- Inagaki S, Takahashi M, Hosaka A, Ito T, Toyoda A, Fujiyama A, Tarutani Y, Kakutani T. 2017. Gene-body chromatin modification dynamics mediate epigenome differentiation in Arabidopsis. *EMBO J.* doi: 10.15252/embj.201694983.
- Jasielec J, Saloura V, Godley LA. 2014. The mechanistic role of DNA methylation in myeloid leukemogenesis. *Leukemia.* 28 (9): 1765-1773.
- Jin B, Li Y, Robertson D. 2011. DNA methylation: Superior or Subordinate in the Epigenetic Hierarchy?. *Gen Cancer* 2(6):607-617.
- Keohane AM, O'Neill LP, Belyaev ND, Lavender JS, Turner BM. 1996. X-inactivation and histone H4 acetylation in embryonic stem cells. *Dev Biol* 180:618-630.
- Kim DJ, Park CS, Yoon JK, 2008. Song WK Differential expression of the Wnt and Frizzled genes in Flk1+ cells derived from mouse ES cells. *Cell Biochem Funct.* 26 (1): 24-32.
- Kim S, Kaang BK. 2017. Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory. *Exp Mol Med.* 13;49 (1): e281.

Klug WS, Cummings MR, Spencer ChA. 2006. *Conceptos de Genética*. Ed. Pearson. Prentice Hall.

Kochmanski J, Montrose L, Goodrich JM, Dolinoy DC. 2017. Environmental Deflection: The Impact of Toxicant Exposures on the Aging Epigenome. *Toxicol Sci*. Jan 13. doi: 10.1093/toxsci/kfx005.

Kolominsky Y, Igumnov S, Drozdovitch V. 1999. The psychological development of children from Belarus exposed in the prenatal period to radiation from the Chernobyl atomic power plant. *J Child Psychol Psychiatry*. 40 (2): 299-305.

Kouzarides T. 2007. Chromatin modifications and their function. *Cell* 128:693-705.

Kriaucionis S, Heintz N. 2009. The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. *Science* 324(5929):929-930.

Kulis M, Heath S, Bibikova M, Queirós AC, Navarro A, Clot G, Martínez-Trillos A, Castellano G, Brun-Heath I, Pinyol M, Barberán-Soler S, Papasaikas P, Jares P, Beà S, Rico D, Ecker S, Rubio M, Royo R, Ho V, Klotzle B, Hernández L, Conde L, López-Guerra M, Colomer D, Villamor N, Aymerich M, Rozman M, Bayes M, Gut M, Gelpi JL, Orozco M, Fan JB, Quesada V, Puente XS, Pisano DG, Valencia A, López-Guillermo A, Gut I, López-Otín C, Campo E, Martín-Subero JI. 2012. Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 44 (11): 1236-1242.

Kumar P, Tripathi S, Pandey KN. 2014. Histone Deacetylase Inhibitors Modulate the Transcriptional Regulation of Guanylyl Cyclase/Natriuretic Peptide Receptor-A Gene. Interactive roles of modified histones, histone acetyltransferase, p300, and Sp1. *J Biol Chem* 289 (10):6991-7002.

Lamarck JB. 1809. *Philosophie zoologique ou exposition des considérations relatives à l'histoire naturelle des animaux*.

Lango-Chavarria M, Chimal-Ramírez GK, Ruiz-Tachiquín ME, Espinoza-Sánchez NA, Suárez-Arriaga MC, Fuentes-Pananá EM. 2017. A 22q11.2 amplification in the region encoding microRNA-650 correlates with the epithelial to mesenchymal transition in breast cancer primary cultures of Mexican patients. *Int J Oncol*. 50(2):432-440.

Lee DH, Ryu HW, Won HR, Kwon SH. 2017. Advances in epigenetic glioblastoma therapy. *Oncotarget*. doi: 10.18632/oncotarget.14612.

Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, Hawkins RD, Hon G, Tonti-Filippini J, Nery JR, Lee L, Ye Z, Ngo QM, Edsall L, Antosiewicz-Bourget J, Stewart R, Ruotti V, Harvey Millar A, Thomson JA, Ren B, Ecker JR. 2009. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences *Nature* 462: 315-322.

Lister R, Mukamel EA, Nery JR, Urich M, Puddifoot CA, Johnson ND, Lucero J, Huang Y, Dwork AJ, Schultz MD, Yu M, Tonti-Filippini J, Heyn H, Hu S, Wu JC, Rao A, Esteller M, He C, Haghghi FG, Sejnowski TJ, Behrens MM, Ecker JR. 2013. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 341(6146):1237905.

Lock LF, Takagi N, Martin GR. 1987. Methylation of the Hprt gene on the inactive X occurs after chromosome inactivation. *Cell* 48:39-46.

Lujambio A, Esteller M. 2007. CpG island hypermethylation of tumor suppressor microRNAs in human cancer. *Cell Cycle*. 6 (12):1455-1459.

Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, Romijn JA. 2009. Lipid profiles in middle aged men and women after famine exposure during gestation: the Dutch Hunger Winter Families Study. *Am J Clin Nutr* 89:1737-1743.

Manikkam M, Haque MM, Guerrero-Bosagna C, Nilsson EE, Skinner MK. 2014. Pesticide methoxychlor promotes the epigenetic transgenerational inheritance of adult-onset disease through the female germline. *PLoS One*. 9 (7): e102091.

Marks PA, Richon VM, Rifkind RA. 2000. Histone Deacetylase Inhibitors: Inducers of Differentiation or Apoptosis of Transformed Cells. *J Natl Cancer Inst* 92(15):1210-1216.

Massart R, Suderman M, Provencal N, Yi C, Bennett AJ, Suomi S, Szyf M. 2014. Hydroxymethylation and DNA methylation profiles in the prefrontal cortex of the non-human primate rhesus macaque and the impact of maternal deprivation on hydroxymethylation. *Neuroscience*. 268: 139-148.

Mattick JS, Amaral PP, Dinger ME, Mercer TR, Mehler MF. 2009. RNA regulation of epigenetic processes. *Bioessays* 31:51-59.

Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN, Monczka JL, Plogsted SW, Schwenk WF. 2013. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *Parenter Enteral Nutr*. 37 (4): 460-481.

Mikkelsen SS, Dalum P, Skov-Ettrup LS, Tolstrup JS. 2015. What characterises smokers who quit without using help? A study of users and non-users of cessation support among successful ex-smokers. *Tob Control*. 24 (6): 556-561.

Miozzo M, Vaira V, Sirchia SM. 2015. Epigenetic alterations in cancer and personalized cancer treatment. *Future Oncol*.11 (2): 333-348.

Murphy SK, Jirtle RL. 2003. Imprinting evolution and the price of silence. *Bioessays* 25:577-588.

Nag A, Faeder JR, Golstein B. 2010. Shaping the response: the role of FcRI and Syk Expression levels in mast cell signaling. *IE'T Syst Biol*. 4 (6): 334-347.

NCBI. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/epigenomics/?term=MyCollection>

Nestler EJ. 2014. Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*. 76 Pt B:259-268.

Ng SF, Gurdon JB. 2008. Epigenetic memory of an active gene state depends on histone H3 .3 incorporation into chromatin in the absence of transcription. *Nat Cell Biol*. 10 (1): 102-109.

Ng SF, Lin RC, Maloney CA, Youngson NA, Owens JA, Morris MJ. 2014. Paternal high-fat diet consumption induces common changes in the transcriptomes of retroperitoneal adipose and pancreatic islet tissues in female rat offspring. *FASEB J*. 28:1830-1841.

Ochoa-Hernández AB, Juárez-Vázquez CI, Rosales-Reynoso MA, Barros-Núñez P. 2012. La vía de señalización Wnt-y su relación con el cáncer. *Cir Cir* 80:389-398.

Ohgami RS, Arber DA. 2015. The diagnostic and clinical impact of genetics and epigenetics in acute myeloid leukemia. *Int Jnl Lab Hem* 37 (Supl. 1):122-132.

Ohgami RS, Ma L, Ren L, Weinberg OK, Seetharam M, Gotlib JR, Arber DA. 2012. DNA methylation analysis of ALOX12 and GSTM1 in acute myeloid leukaemia identifies prognostically significant groups. *Br J Haematol* 159:182-190.

Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. 2006. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 84:466-467.

Patel SA, Vanharanta S. 2016. Epigenetic determinants of metastasis. *Mol Oncol*. doi: 10.1016/j.molonc.2016.09.008.

Peixoto L, Abel T. 2013. The role of histone acetylation in memory formation and cognitive impairments. *Neuropsychopharmacology* 38(1):62-76.

Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S, Northstone K, Sjöström M, Golding J. 2006. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 14:159-166.

Pembrey ME. 2010. Male-line transgenerational responses in humans. *Hum. Fertil* 13:268-271.

Probst AV, Dunleavy E, Almouzni G. 2009. Epigenetic inheritance during the cell cycle. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:192-206.

Provencal N, Binder EB. 2015. The neurobiological effects of stress as contributors to psychiatric disorders: focus on epigenetics. *Curr Opin Neurobiol*. 30: 31-37.

Rada-Iglesias A, Bajpai R, Prescott S, Brugmann SA, Swigut T, Wysocka J. 2012. Epigenomic annotation of enhancers predicts transcriptional regulators of human neural crest. *Cell Stem Cell*. 11 (5): 633-648.

Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. 1976. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 295:349-353.

Reddy KL, Feinberg AP. 2013. Higher order chromatin organization in cancer. *Semin Cancer Biol*. 23 (2): 109-115.

Riggs AD. 1975. X-inactivation, differentiation and DNA methylation. *Cytogenet Cell Genet* 14:9-25.

Roldán T. 2010. Epigenética: entre la estabilidad del genotipo y la plasticidad del fenotipo. *Monografías de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*. <http://www.sebbm.es>.

Roloff TC, Nuber UA. 2005. Chromatin, epigenetics and stem cells. *Eur J Cell Biol* 84:123-35.

Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, van Montfrans GA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. 1999. Blood pressure in adults after prenatal exposure to famine. *J Hypertens* 17:325-330.

Saito Y, Masuko K, Kaneko K, Chikumar Y, Saito K, Iwamoto H, Matsui A, Aida N, Kurosawa K, Kuroki Y, Kimura S. 2006. Brain MRI findings of older patients with Pallister-Killian syndrome. *Brain Dev*. 28 (1): 34-38.

Saito F, Uruno T, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K. 2016. Prognosis After Brain Metastasis from Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg*. 40 (3): 574-581.

Sato S, Watanabe M, Katsuda Y, Murata A, Wang DO, Uesugi M. 2015. Live-cell imaging of endogenous mRNAs with a small molecule. *Angew Chem Int Ed Engl*. 54 (6): 1855-1858.

Schultz H, Sommer T, Peters J. 2015. The Role of the Human Entorhinal Cortex in a Representational Account of Memory. *Front Hum Neurosci*. 20 (9):628

Serman L, Martić TN, Serman A, Vranic S. 2014. Epigenetic alteration on the Wnt signaling pathway in cancer: a mini review. *Bosn J Basic Med Sci* 14(4):191-194.

- Sharma B, Ramani KV, Mavalankar D, Kanguru L, Hussein J. 2015. Using 'appreciative inquiry' in India to improve infection control practices in maternity care: a qualitative study. *Glob Health Action*. 8 (1): 26693.
- Shen H, Laird PW. 2013. Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell*. 153 (1): 38-55.
- Selye H. 1984. *The Stress of Life*. McGraw-Hill, 515 páginas.
- Sinclair DA, Oberdoerffer P. 2009. The ageing epigenome: damaged beyond repair? *Ageing Res Rev*. 8 (3): 189-198.
- Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. 2010. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab* 21(4):214-222.
- Soubry A, Hoyo C, Jirtle RL, Murphy SK. 2014. A paternal environmental legacy: evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. *Bioessays* 36:359-371.
- Soubry A. 2015. Epigenetic inheritance and evolution: A paternal perspective on dietary influences. *Progress Bioph Mol Biol* 3:1-7.
- Strahl BD, Allis CD. 2000. The language of covalent histone modifications. *Nature* 403(6765):41-45.
- Suderman M, Borghol N, Pappas JJ, Pinto Pereira SM, Pembrey M, Hertzman C, Power C, Szyf M. 2014. Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA. *BMC Medical Genomics* 7:13.
- Tahiliani M, Koh KP, Shen Y. 2009. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science* 324(5929):930-935.
- Tam CS, Abruzzo LV, Lin KI, Cortes J, Lynn A, Keating MJ, Thomas DA, Pierce S, Kantarjian H, Verstovsek S. 2009. The role of cytogenetic abnormalities as a prognostic marker in primary myelofibrosis: applicability at the time of diagnosis and later during disease course. *Blood* 113:4171-4178.
- Tan M, Ng IK, Chen Z, Ban K, Ng C, Chiu L, Seah E, Lin M, Tai BC, Yan B, Ng CH, Chng WJ. 2017. Clinical implications of DNMT3A mutations in a Southeast Asian cohort of acute myeloid leukaemia patients. *J Clin Pathol*. doi: 10.1136/jclinpath-2016-204195.
- Tao Q, Chan AT. 2007. Nasopharyngeal carcinoma: molecular pathogenesis and therapeutic developments. *Expert Rev Mol Med* 9:1-24.
- Tracey R, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. 2013. Hydrocarbons (jet fuel JP-8) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *Reprod Toxicol* 36:104-116.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. 2007. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 8 (5): 355-367.
- Tuna S, Özdemir T, Öz HE. 2016. Limbus Vertebra Presenting with Inflammatory Low Back Pain: A Case Report. *J Clin Diagn Res*.10 (3): YD01-2.
- Turner BM. 2005. Reading signals on the nucleosome with a new nomenclature for modified histones. *Nat Struct Mol Biol* 12:110-112.
- Waddington CH. 1942. The epigenotype. *Endeavour* 1:18-20.

Wallace DC. 2010. Bioenergetics and the epigenome: interface between the environment and genes in common disease. *Dev Disabil Res Rev* 16:114-119.

Wamstad JA, Alexander JM, Truty RM, Shrikumar A, Li F, Eilertson KE, Ding H, Wylie JN, Pico AR, Capra JA, Erwin G, Kattman SJ, Keller GM, Srivastava D, Levine SS, Pollard KS, Holloway AK, Boyer LA, Bruneau BG. 2012. Dynamic and coordinated epigenetic regulation of developmental transitions in the cardiac lineage. *Cell*. 151 (1): 206-220.

Watson JD, Crick FHC. 1953. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid *Nature* 171:737-738.

Wei Y, Yang CR, Wei YP, Zhao ZA, Hou Y, Schatten H, Sun QY. 2014. Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. *Proc Natl Acad Sci* 111:1873-1878.

Wilkinson MB, Xiao G, Kumar A, LaPlant Q, Renthal W, Sikder D, Kodadek TJ, Nestler IJ. 2009. Imipramine Treatment and Resiliency Exhibit Similar Chromatin Regulation in the Mouse Nucleus Accumbens in Depression Models. *J Neurosci* 29 (24): 7820-7832.

Willert K, Nusse R. 2012. Wnt proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4: a007864.

Wutz A, Jaenisch R. 2000. A shift from reversible to irreversible X inactivation is triggered during ES cell differentiation. *Mol Cell* 5:695-705.

Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. 2013. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 342 (6156): 373-377.

Yan XJ, Xu J, Gu ZH, Pan CM, Lu G, Shen Y, Shi JY, Zhu YM, Tang L, Zhang XW, Liang WX, Mi JQ, Song HD, Li KQ, Chen Z, Chen SJ. 2011. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. *Nat Genet* 43:309-315.

Yehuda R, McFarlane AC, Shalev AY. 1998. Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry* 44(12):1305-1313.

Yu Y, Song C, Zhang Q, Dimaggio PA, Garcia BA, York A, Carey MF, Grunstein M. 2012. Histone H3 lysine 56 methylation regulates DNA replication through its interaction with PCNA. *Mol Cell* 46 (1): 7-17.

Zacher B, Michel M, Schwalb B, Cramer P, Tresch A, Gagneur J. 2017. Accurate Promoter and Enhancer Identification in 127 ENCODE and Roadmap Epigenomics Cell Types and Tissues by GenoSTAN. *PLoS One*. 5;12(1):e0169249.

Zammatteo, D. 2014. L'impact des émotions sur l'ADN, Éditions Quintessence.

Zannas AS, Binder EB. 2014. Gene-environment interactions at the FKBP5 locus: sensitive periods, mechanisms and pleiotropism. *Genes Brain Behav*. 13 (1): 25-37.

Zemach A, McDaniel IE, Silva P, Zilberman D. 2010. Genome-wide evolutionary analysis of eukaryotic DNA methylation. *Science* 328(5980):916-919.

Zhu Z, Jiang W, McGinley JN, Thompson HJ. 2013. Defining the Role of Histone Deacetylases in the Inhibition of Mammary Carcinogenesis by Dietary Energy Restriction (DER): Effects of Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA) and DER in a Rat Model. *Cancer Prev Res* 6(4):290-298.

Ziller MJ, Müller F, Liao J, Zhang Y, Gu H, Bock C, Boyle P, Epstein CB, Bernstein BE, Lengauer T, Gnirke A, Meissner A. 2011. Genomic distribution and inter-sample variation of non-CpG methylation across human cell types. *PLoS Genet*. 7(12): 303-322.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 16 DE FEBRERO DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

MÁS ALLA DE LA ARTRITIS

POR LA
DRA. D^a. CONCEPCIÓN DELGADO BELTRÁN
JEFA DE SECCIÓN DE REUMATOLOGÍA
DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO “LOZANO BLESÁ”
DE ZARAGOZA

PRESENTADA POR EL
EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO
ACADÉMICO DE NÚMERO

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza. Excmos e Ilmos Sras y Sres. Académicos. Compañeros y amigos.

Permítanme que comience esta para mi emotiva presentación de la Dra. Concha Delgado Beltrán recordando algo que aprendí de los escritos de un genio del lenguaje y las ideas.

Me estoy refiriendo a Don Miguel de Cervantes en boca de Don Alonso Quijano, “Tienes que saber Sancho que en el aprender no se puede dar marcha atrás, que la esencia de la vida es ir hacia adelante. La vida, en realidad, es una senda de sentido único”. Aprendizaje en el que podemos y queremos identificar a nuestra conferenciante de hoy.

En mi opinión, en esa sentencia de ayer, se encuentra definida, hoy la personalidad, la trayectoria, el buen hacer, el esfuerzo, el tesón y los valores de alguien que, y añadido yo, ama su trabajo sin olvidar las características que la definen como mujer, como profesional y como madre. No me consta que, a lo largo del recorrido vital de la Dra. Concha Delgado se haya visto obligada a modificar el equilibrio entre estas tres medidas. De impetuosa personalidad pero llena de generosidad, buen hacer y nunca autoritaria y siempre asentada en la comprensión de los valores de una época que, además de entender, los incorpora en sus actos.

La Dra. Concepción Delgado nace en Zaragoza el 26 de julio de 1957. Tras un mitad rebelde mitad ilusionante bachiller en el colegio del Sagrado Corazón de Zaragoza, se matricula en nuestra Facultad de Medicina. En la convocatoria de Junio de 1981, tras un brillante expediente académico obtiene el Grado de Licenciado en Medicina y Cirugía, con la calificación de Sobresaliente.

Realiza su Tesis Doctoral, bajo la dirección de los profesores: Dr. D. Fernando Civeira Otermán, Catedrático de Patología y Clínica Médicas; del Dr. D. Rafael Gómez Lus, Catedrático de Microbiología; y ambos Académicos de Número de esta Real Institución y los Doctores Dr. D. Luís Pérez Gil, profesor titular de Reumatología, y Dr. D. Luís Larrad Mur, profesor Titular de Microbiología.

El 20 de marzo de 1987, La Tesis Titulada: “La artritis reumatoide: relaciones entre los efectos clínicos y alteraciones inmunológicas”, fue calificada de Apto Cum Laude por unanimidad. Por su extraordinario interés científico y clínico se le concedió el premio extraordinario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

En aquella sociedad donde los roles femeninos dejaban de ser rígidos y determinados, la Dra. Delgado encontró en la medicina y especialmente en la reumatología una puerta de expresión y de reconocimiento, y posiblemente, su primer campo pedagógico y científico en el que mas tarde desarrollaría toda su fructífera actividad creativa, imitando a uno de sus autores favoritos: Anatole France, quien afirmaba: “Para lograr grandes cosas no solo debemos actuar, sino también soñar, no solo planear sino también creer”. Acción creativa, sueños realizables, confianza en sus capacidades y fe en el humanismo han conducido a nuestra conferenciante, a

la situación en que en este momento nos encontramos y colocando, como Shakespeare en La Tempestad, las famosas unidades de lugar, de tiempo y de acción, en todas sus actividades asistenciales docentes y de investigación.

Tras superar la oposición de la Convocatoria Nacional de Médicos Internos Residentes (MIR 1982) se incorpora al Departamento de Medicina del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, en calidad de Médico Interno Residente de Reumatología. Durante los años 1983-84-85-86, realiza sus estudios de especialización, que incluían rotaciones por los servicios de Medicina Interna, Microbiología y Radiología. Obtuvo el Título de Especialista en Reumatología, expedido por el Ministerio de educación y Ciencia, el 13 de mayo de 1987. Además sigue llenando su mochila científica y profesional, consiguiendo el Título de Especialista en Medicina de Empresa. Título de Médico Generalista, expedido el 1 de abril de 1994. Con el nº 1 obtiene plaza de Facultativo Especialista de Área de la Comunidad Autónoma de Aragón, con destino en el Hospital Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, donde desde 2009 desempeña la Jefatura de Sección del Servicio de Reumatología, hasta el momento actual.

Tutora de Residentes de Reumatología en el Hospital clínico Universitario Lozano Blesa.

ACTIVIDAD DOCENTE UNIVERSITARIA.

Profesor Ayudante de Facultad y ETS durante el curso académico 1987-88, en el Colegio Universitario de Huesca, Universidad de Zaragoza.

Profesor Asociado en Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza desde 12/2/2008, hasta este último curso, con evaluación positiva en todos los cursos.

ACTIVIDAD INVESTIGADORA.

Dirección de Tesis Doctorales:

Dña. María Magdalena Cózar Bartos: Estudio clínico-estadístico de la crioglobulinemia en la artritis reumatoide. Calificación Apto Cum Laude. Fecha de lectura: 14-12-1992.

Dña. María Teresa Aguinaga Sariñena: Estudio de la densidad mineral ósea y del metabolismo fosfocálcico en la artritis reumatoide y sus modificaciones en respuesta al tratamiento con calcitonina. Calificación: Apto Cum Laude. Fecha de lectura: 1-04-1995.

Dña. María Emilia Aznar Villacampa. Estudio Clínico-Estadístico de la densidad mineral ósea y metabolismo fosfocálcico en pacientes con esclerosis múltiple. Calificación: Sobresaliente Cum Laude. Fecha de lectura: 23-11-2001.

INVESTIGADORA PRINCIPAL O CORRESPONSABLE EN DIFERENTES PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN, DE LOS QUE QUEREMOS DESTACAR LOS SIGUIENTES:

“Implicación de los mecanismos apoptóticos en la regulación del sistema inmunitario. Aplicaciones a patologías autoinmunes (artritis reumatoide). P1314”. Junio 2004.

Investigadora en el Estudio MIRAR, en el estudio CRETA y en el estudio VARIAR. Noviembre 2008.

En el estudio observacional “Tolerability Assessment Study of Tramadol in Escalating dosis (TASTE)”. 31 de mayo de 2005.

En el Programa de Investigación en Medicina Regenerativa (obtención de células mesenquimales de tejido adiposo y su potencial terapéutico en enfermedades osteomusculares y reumatológicas). Del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Noviembre 2008.

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

“Biomedicina y Biología de sistemas” y del grupo “Terapia génica y celular” en las convocatorias 2010 y 2011. DGA 84

“Estudio de Criterios de derivación y posibilidades terapéuticas” de la Sociedad Española de Reumatología. Diciembre 2011.

Del Estudio BIO-MONO. Estudio sobre el perfil y el manejo clínico de los pacientes con artritis reumatoide tratados con terapias biológicas en monoterapia. 2012.

Certificate of attendance. Investigator Meeting for TO-SPACE study 9th October 2013. Madrid. Protocol: ML28709.

“Evaluación y acreditación de la calidad asistencial en el manejo clínico de la artritis reumatoide atendiendo a la estrategia Treat to Target”, código del protocolo AR excellence. En curso en mayo de 2015.

Curiosidad Interés Compromiso Humildad han sido las características que han definido su caminar científico y profesional. Su autoridad se basa en la experiencia y en un profundo conocimiento de la disciplina en la que se ha especializado, comunicando su saber a todo el que quiera escuchar.

Aparentemente se muestra como un ser unidimensional, pero siempre buscó una amplia variedad de experiencias, nunca limitada a un campo de actividades, pues estoy seguro que da inercia a todo lo que sabe de la vida. Ejerce una eficaz y activa influencia en su familia, su círculo social o la sociedad en general, ya que tiene la capacidad de transmitir lo que siente a los demás, o incluso de convertirse en símbolo viviente de las actitudes sociales inconscientes. Queridos Inés Clara y Pablo, tenéis un camino a seguir, una personalidad a imitar y mantener un apoyo para que no pierda el contacto con los sentimientos mas profundos que han definido su completa personalidad, que rara vez se tambalea y que a veces puede molestar al sistema establecido.

No es de extrañar que la Dra. Delgado Beltrán sea amante y se sienta feliz con los deportes de riesgo como el montañismo y el submarinismo. No es animalista, pero convive con animales y con la naturaleza.

Atraída por las situaciones difíciles e incluso peligrosas, tiende a poner las cartas sobre la mesa y a aguantar hasta que llegue a una conclusión o un resultado satisfactorios. Su combinación de resistencia y fuerza es una combinación de la que puedo dar personalmente fe, que se sale con la suya en la ayuda a sus enfermos. No hace ningún esfuerzo por endulzar la píldora de la verdad.

Es becaria del Patronato de igualdad de oportunidades.

Publicaciones a Revistas Nacionales e Internacionales. Indexadas

11 Internacionales, como J. Clin. Rheumatol (Marzo 2016) o en Rheumatol. Clin. en 2015.

Nacionales: Inmunología en Mayo del 2004.

Más de medio centenar de comunicaciones a Congresos Nacionales e Internacionales.

7 colaboraciones en libros y manuales de urgencias editados por Médica Panamericana.

Coautora del libro: “Manifestaciones reumáticas por la infección del VIH” y una amplia participación en el libro “Sistema Nervioso Central” en las enfermedades reumáticas y músculoesqueléticas.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Ha participado en diferentes congresos, cursos del doctorado, Symposium, Jornadas y cursos de actualización, como ponente y profesora.

Presidenta del Comité Organizador del 38 Congreso Nacional de Reumatología. Pertenece a la Sociedad Española de Reumatología. Socio Fundador de la Sociedad Aragonesa de Reumatología. Miembro de la Sociedad Hispana de Osteoporosis y enfermedades metabólicas.

Participó en la elaboración del documento de selección de terapias biológicas en artritis reumatoide, espondiloartropatías y artritis idiopáticas juvenil.

Representante en Aragón en el Comité Institucional de la Estrategia Nacional de enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas.

Amante de la lectura, fundamentalmente de novela, ensayos e histórica.

Visitadora frecuente de los clásicos de la literatura española y universal así como activista de la literatura Hispano Americana. Crítica con alguno de los autores actuales y participa con asiduidad en una tertulia literaria.

Amante de la música clásica de aquellas épocas, pero muy activa en el Jazz, Rock, Pop, como melodías de su época. Siente plena satisfacción en curar enfermos, cultivando en cada acto médico la humildad que hace más llevadera la convivencia con el dolor.

Querida Concha, respetada Dra. Delgado, admirada compañera, en nombre de esta Real Institución esperamos con interés sus enseñanzas sobre “Más allá de la Artrosis”.

He dicho.

MÁS ALLÁ DE LA ARTRITIS

1. ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y REUMATOLOGÍA^{i,ii}

El término *Rheuma* fue introducido por Galeno en el S. II; proviene de la palabra “rheos” (fluir) porque, según la teoría hipocrática sobre el origen de las enfermedades, se pensaba que las enfermedades reumáticas fluían hacia abajo desde el cerebro.

En el S.XVII el reumatismo se asocia a las enfermedades de las articulaciones, gracias a Guillaume de Baillou, en su tratado póstumo “El libro del reumatismo y el dolor de espalda”. Sydenham describe la sintomatología de las fiebres reumáticas, distintas de la gota, y de la artritis reumatoide dice “*el paciente puede convertirse hasta un inválido hasta el día de su muerte...*”

Durante el S. XIX se diferencia la Medicina de la Cirugía y se suceden las descripciones clínicas de las enfermedades, entre ellas las reumáticas. El año 1920 se considera por muchos el del nacimiento de la Reumatología, por la convocatoria internacional de Van Brentend de la Liga Internacional contra las enfermedades reumáticas, en Amsterdam; en 1940 Bernard Conroe, en Filadelfia, acuña el término “reumatólogo” y en 1949 Hollander acuña el de “Reumatología”.

En España, en 1948 se constituye la Sociedad Española de Reumatología; en 1952 se reconoce la Especialidad de Reumatología por el Ministerio de Educación; en 1978 se publica el Real Decreto por el que se regula la obtención de títulos por el sistema MIR y en él se incluye la Reumatología.

Según su Programa de Formación (BOE 26 de octubre de 2009): *La Reumatología es una especialidad médica que procede de la Medicina Interna y que se ocupa del estudio de las enfermedades reumáticas, también denominadas «enfermedades médicas del aparato locomotor» o «enfermedades musculoesqueléticas». Están incluidas en el campo de la reumatología las enfermedades articulares, las del tejido conectivo, los problemas de columna vertebral, los reumatismos de partes blandas, las enfermedades del metabolismo óseo y el dolor no maligno del aparato locomotor.*

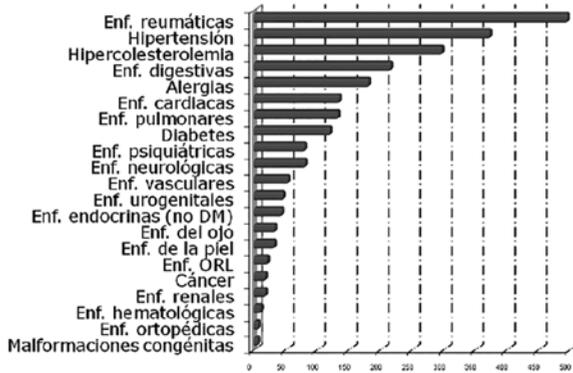
2. IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y MUSCULOESQUELÉTICAS I.

Las enfermedades reumáticas se caracterizan por su elevada incidencia, tendencia a la cronicidad y por su gran potencial para inducir distintos grados de discapacidad e invalidez, afectando a la esfera física y mental de la persona y al entorno social que la rodea. Según el estudio EPISERⁱⁱⁱ el 23% de los adultos españoles está diagnosticado de alguna enfermedad reumática crónica.

El 15% de los españoles sufre lumbalgia en un día cualquiera y el 45% la ha sufrido en los últimos 6 meses. El 10% de la población tiene artrosis de rodilla sintomática, el 6% de manos, el 10% osteoporosis y algo menos del 3% fibromialgia; la artritis reumatoide la padecen 1 de cada

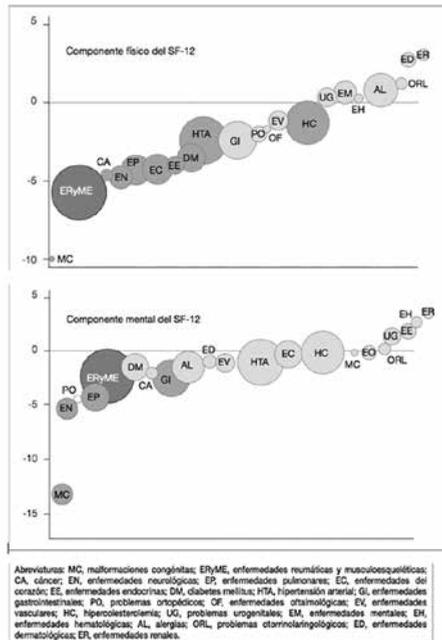
200 españoles y el lupus eritematoso sistémico aproximadamente 91 de cada 100.000. De todo esto se deriva un importante consumo de recursos sanitarios: las Enfermedades Reumáticas y Musculoesqueléticas (ERyME) son la segunda causa de consulta médica en la Unión Europea, 1 de cada 5 europeos recibe tratamiento crónico por una enfermedad reumática .

2192 pacientes reclutados (adultos españoles)



Fuente: EPISER 2000. Sociedad Española Española de Reumatología.

Las ERyME impactan en la Calidad de vida, tanto en su esfera física como en su esfera mental. En las siguientes gráficas se recoge el impacto y su relación con el de otras enfermedades crónicas.



Según la OMS, las enfermedades reumáticas en su conjunto suponen la primera causa de discapacidad física en el mundo occidental (de origen no mental) con las consiguientes pérdidas de productividad en la población activa y la merma de independencia en la población anciana.

En España las ERYME son responsables del 24% de las Incapacidades Transitorias (IT) y del 50% de las Incapacidades Permanentes (IP). En 2007 fueron la primera causa de IT en España^v. En 2010, se contabilizaron más de 800.000 bajas por IT en ERyME, se perdieron más de 21 millones de días de trabajo y el coste de las prestaciones de seguridad social por este concepto ascendió a más de 1000 millones de euros. El coste mensual de las prestaciones de IP por ERyME ronda los 400 millones de euros (4.800 millones de euros al año).

En España hay 3.8 millones de personas con discapacidad (8.5% de la población) de las que un 40% presentan algún tipo de afectación osteoarticular (INE 2008).

Las ERYME impactan en la esperanza de vida. El 5% de los pacientes ingresados por fractura osteoporótica de fémur mueren durante la hospitalización, y hasta un 25% a lo largo del siguiente año por complicaciones derivadasⁱ. Enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia o la artritis reumatoide, tienen un efecto negativo sobre la esperanza de vidaⁱⁱ. Pincusⁱⁱⁱ demostró en 2004 que la mortalidad de la artritis reumatoide grave se podía comparar a la de una enfermedad coronaria de 3 vasos o a un linfoma de Hodgking grado IV, así como que había un acortamiento de la esperanza de vida de 7 años para varones y de 3 años para mujeres con artritis reumatoide.

Un diagnóstico y un tratamiento precoz reducen estos altos índices de mortalidad y discapacidad. En un estudio de Lidia Abásolo^{vii} se demuestra que la duración de la IT se reduce de forma significativa en el grupo de pacientes en los que se hace una intervención diagnóstica y terapéutica por un especialista de Reumatología, comparado con el grupo en el que no se hace dicha intervención. Basados en la eficacia del diagnóstico y tratamiento precoces en las enfermedades reumáticas, en el año 2010 se desarrollan estrategias terapéuticas por objetivos para la artritis reumatoide, de manera similar a las estrategias desarrolladas para diabetes mellitus o hipertensión arterial^{viii, ix}.

3- CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 52 años de edad, sin antecedentes familiares de interés y con antecedentes personales de cirugía de hernia inguinal izquierda. Profesión: tatuador. Fumador de 20 cigarrillos día. Bebedor de 3 unidades de bebida estándar al día. Remitido a Reumatología por intensa lumbalgia no mecánica y mialgias. En la anamnesis por aparatos destaca pérdida de 4 kg de peso y astenia intensa en los últimos 6 meses. No fiebre ni escalofríos. Exploración: Consciente, orientado, normohidratado, normocoloreado, no adenomegalias en cadenas accesibles. Abdomen: esplenomegalia de 3 traveses de dedo bajo reborde costal, homogénea y no dolorosa. Auscultación cardiaca y pulmonar normales. Raquis: buena movilidad, dolor lumbar a la palpación. Extremidades normales, no edemas, no artritis. Piel con diversos tatuajes, no lesiones cutáneas. No focalidad neurológica.

Análítica de sangre: VSG 35, PCR 1,18 mg/dl. Hemoglobina 10,1 g/dL (VCM 91,9 fl, HCM 29,6 pg). Leucocitos 23.000 mil/mm³ con 87% de segmentados. Plaquetas 349000 mil/mm³. Ácido úrico 9 mg/dl, creatinina 4,23 mg/dl. Proteínas totales 8,81 g/L. Calcemia 10,39 mg/dl y 11,48 mg/dL en 2 determinaciones distintas. PTH 4,2 pg/mL.

Vit D 25 ng/mL. Enzima Convertidora de Angiotensina: 165 UI/L y 259 UI/L.

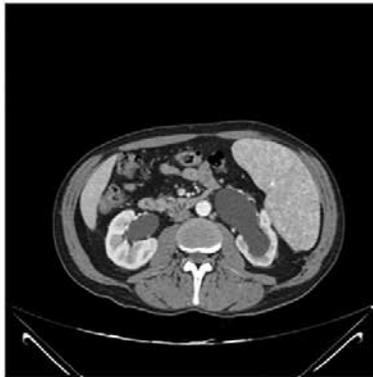
β 2-microglobulina 16 mcg/mL. ANA moteado +. Coagulación, metabolismo del hierro, complemento, inmunoglobulinas, poblaciones linfocitarias normales. Serologías VIH, brucela, toxoplasma, hepatitis B y C, CMV, VVZ, Parvovirus B19, borrelia, rickettsias, leishmania, leptospira, esquistosomas negativas. Hemocultivos negativos.

Análítica de orina: hematíes > 100 hematíes/campo, ausencia de flora, cristales de oxalato cálcico. Orina de 24 horas: calciuria 471 mg. Aclaramiento de creatinina 25.9 mL/min.

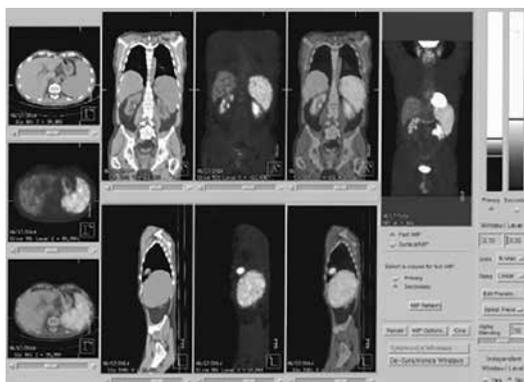
Mantoux negativo.

Radiografías de tórax, columna dorsal y lumbar normales.

TAC toracoabdominal: Esplenomegalia 18,5 cm con afectación nodular de pequeño tamaño. Uropatía obstructiva. Adenopatías inferiores a 9 mm a nivel mediastínico en situación retrocava, inferiores a 7 mm a nivel retroperitoneal .



PET-TAC: esplenomegalia con fijación incrementada de forma difusa del FDG. No se detectan otras lesiones.



Estudios hematológicos: Citometría de flujo: poblaciones linfoides conservadas. medulograma normocelular. Médula ósea (punción esternal): Series hematopoyéticas conservadas salvo ligera eosinofilia y discreto asincronismo madurativo eritroide. No infiltrado anómalo hemato o extrahematológico. No parásitos.

Resumen: Paciente previamente sano con intensa lumbalgia, por hidronefrosis bilateral ocasionada por cálculos de oxalato cálcico bilaterales, secundarios a elevada hipercalcemia (475 mg/24h) e hipercalcemia de hasta 11,48 mg/dL , con Vit D normal y Parathormona prácticamente abolida. Elevación de ECA (275UI/L). Insuficiencia renal postrenal.

Se practicó por uretero-rensoscopia una fragmentación litiasica en riñón derecho y se colocó un catéter doble J en ambos riñones, con lo que desapareció la lumbalgia y se normalizó la función renal.

Se planteó el siguiente diagnóstico diferencial.

1. Por la hipercalcemia:
 - a. Incremento de la ingesta o absorción
 - i. Síndrome leche-álcali
 - ii. Exceso de vitamina D o A
 - b. Enfermedades endocrinas
 - i. Hiperparatiroidismo primario
 - ii. Hiperparatiroidismo secundario
 - iii. Acromegalia
 - iv. Insuficiencia adrenal
 - c. Enfermedades neoplásicas
 - i. Tumores productores de PTH-like
 - ii. Mieloma múltiple
 - d. Otras
 - i. Tiacidas
 - ii. Sarcoidosis
 - iii. Paget óseo

- iv. Hipofosfatasa
- v. Inmovilización
- vi. Hipercalcemia familiar hipocalciurica
- vii. tuberculosis

2. Por la esplenomegalia

- a. Infecciones (incluida TBC)
- b. Anemia crónica hemolítica
- c. Leucemias
- d. Linfomas
- e. Hematopoyesis extramedular
- f. Policitemia vera
- g. Trombocitosis esencial
- h. Cirrosis
- i. Hipertensión portal no cirrótica
- j. Fallo cardiaco congestivo
- k. Trombocitopenias autoinmunes
- l. Trombosis de la vena esplénica
- m. Artritis reumatoide (síndrome de felty)
- n. Lupus eritematoso sistémico
- o. Sarcoidosis
- p. Enfermedad de Wilson
- q. Amiloidosis
- r. Síndrome de Budd Chiari
- s. Enfermedad de Gaucher
- t. Enfermedad de Niemann Pick
- u. Quistes esplénicos, hemangiomas, hamartomas, fibromas
- v. Metástasis, como melanoma
- w. Granuloma eosinófilo

3. Por la elevación de enzima convertidora de angiotensina.

- a. Asbestosis
- b. Beriliosis
- c. Coccidiomicosis
- d. Diabetes mellitus
- e. Enfermedad de Gaucher
- f. Linfoma de Hodking
- g. Neumonitis por hipersensibilidad
- h. Hipertiroidismo
- i. Lepra
- j. Cáncer de pulmón
- k. Cirrosis biliar primaria
- l. Silicosis
- m. Tuberculosis
- n. Sarcoidosis

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

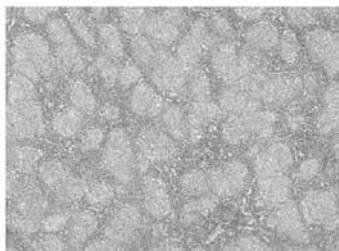
Tras descartar diversas enfermedades basándonos en los resultados analíticos y en las pruebas de imagen, se descartarse establecieron 3 hipótesis diagnósticas: sarcoidosis esplénica, linfoma esplénico, menos probable infección esplénica.

Se realizó esplenectomía por el Servicio de Cirugía.

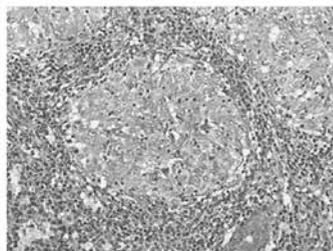
Cultivos del bazo negativos.

Resultado anatomopatológico del bazo. Bazo desestructurado por lesiones granulomatosas no necrotizantes, sólidas, de células epitelioides. Concordante con sarcoidosis esplénica. Tinciones PAS Grocott y Ziehl-Nielsen negativas.

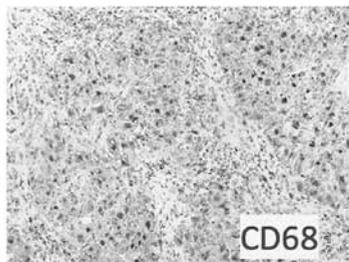
M.Óptico



Cortesía del Dr. Soria Navarro. HCULB.



Cortesía del Dr. Soria Navarro. HCULB



Cortesía del Dr. Soria Navarro. HCULB.

Diagnósticos finales: lumbalgia e insuficiencia renal aguda por hidronefrosis, por ureterolitiasis cálcica bilateral, por hiper calciuria e hiper calcemia por sarcoidosis esplénica.

Evolución: El paciente, además de la esplenectomía, recibió corticoides hasta la normalización de la calcemia y actualmente está asintomático y controlado en Reumatología.

4. ENFERMEDAD EMERGENTE: FIEBRE CHIKUNGUNYA.

La Fiebre Chikungunya es una enfermedad vírica causada por el virus Chikungunya. Es un alfavirus ARN monocatenario, familia *Togaviridae*, transmitida al ser humano por mosquitos infectados. El reservorio fueron los primates. Se describió por primera vez durante un brote ocurrido en el sur de Tanzania en 1952. *Chikungunya* es una voz del idioma Kimakonde que significa “doblarse”, en alusión al aspecto encorvado de los pacientes debido a los dolores articulares (OMS).

Vectores⁸: existen dos especies de mosquitos capaces de transmitir el virus. Uno de ellos es el *Aedes aegypti*, endémico del África subsahariana y limitado a climas cálidos. El segundo es el *Aedes albopictus* (mosquito tigre asiático), que es capaz de transmitir los mismos virus que el *Ae. Aegypti*, puede vivir en climas templados y reside en hábitats humanos. En 1960, se escapó de su entorno nativo en Asia y se extendió por el mundo.

La fiebre Chikungunya se da en África, Asia y el subcontinente indio. En el año 2005 hubo una epidemia en las islas del océano Índico. En 2007 un brote de 197 personas en el nordeste de Italia (transmitido por *Ae albopictus*). En 2013, el virus apareció en el Caribe y de ahí se extendió al resto de América, en el año 2014 hubo 4 casos autóctonos en Montpellier, Francia (OMS) y en el 2015 apareció el primer caso en el litoral Mediterráneo español⁹. En la pequeña isla de la Reunión (Océano Índico), durante los años 2005 y 2006 se produjeron alrededor de 250.000 infecciones (en una población total de aproximadamente 800.000 personas) en un territorio donde no existía el *Ae. aegypti*, únicamente el *Ae. Albopictus* que pudo transmitir el virus gracias a que este había mutado.

La fiebre Chikungunya tiene un periodo de incubación de 3 a 7 días. En la Fase Aguda presenta fiebre (40°C), mialgias y artralgiás generalizadas, poliartritis invalidante, cefalea intensa, exantema maculopapular en el tórax. Puede haber hepatitis toxica, uveítis anterior, vasculitis retiniana, miopericarditis y meningoencefalitis. Los dolores articulares suelen ser muy debilitantes.

La recuperación suele ser completa en la mayoría de los casos pero, en ocasiones, la enfermedad se puede cronificar y se han descrito artritis reumatoide y poliartritis destructiva post chikungunya (post-CHIK) desde 1979.

Las pruebas serológicas, como la inmunoabsorción enzimática (ELISA), pueden confirmar la presencia de anticuerpos IgM e IgG contra el virus chikungunya. Durante la primera semana tras la aparición de los síntomas las muestras deben analizarse con métodos serológicos y virológicos (RT-PCR) y también pueden utilizarse en la genotipificación del virus que permite comparar muestras de virus de distintas procedencias geográficas (OMS abril 2016).

En el año 2015, los reumatólogos, infectólogos e intensivistas de la isla Reunión publicaron un estudio retrospectivo de 159 pacientes infectados por el virus Chikungunya que habían sido atendidos durante un periodo de 6 años tras la epidemia de 2005^{xii}.

De los 159 infectados hubo 94 pacientes previamente sanos que desarrollaron un reumatismo inflamatorio crónico (RIC) lo que supuso un 59% de total. De ellos 40 pacientes cumplieron criterios diagnósticos de artritis reumatoide (AR), 33 pacientes cumplieron criterios de espondiloartritis (EA) y 21 pacientes cumplieron criterios de poliartritis indiferenciada (PI). Las radiografías mostraron lesiones radiológicas compatibles con dichas enfermedades en la mitad de los casos. 72 pacientes fueron tratados con metotrexato (MTX) con respuesta terapéutica en 54 (75%); en 12 pacientes (13%) fue necesario el tratamiento con fármacos biológicos, bien por fracaso o por contraindicación de MTX. De los 159 casos 18 pacientes tenían un RIC previo a la infección por Chikungunya (6 AR, 8 EA, 2 lupus eritematoso sistémico, 2 reumatismos por hepatitis viral). Su reumatismo fue exacerbado inmediatamente tras la infección.

Los autores destacan el polimorfismo de la fiebre Chikungunya y de los reumatismos post-CHIK, recomendando que cualquier característica inflamatoria poliarticular que persista más de 3 meses después de la infección por CHIK debe sugerir la posibilidad de un diagnóstico de Reumatismo inflamatorio crónico postCHIK que se debe confirmar con serologías, tras excluir otros diagnósticos.

5. CONCLUSIONES

1. La Reumatología es una especialidad joven cuyo campo son enfermedades que existen desde la antigüedad, así como enfermedades emergentes y globalizadas.

2. Las manifestaciones osteoarticulares son comunes a un gran número de enfermedades, con frecuencia sistémicas. La sintomatología que las acompaña es la clave para el diagnóstico de muchas de ellas. El campo de la Reumatología es muchísimo mayor que la mera artritis, por la naturaleza sistémica de las enfermedades que son objeto de su conocimiento y estudio.

3. Las enfermedades reumáticas causan un gran impacto. Reducen la calidad de vida, la capacidad funcional, laboral y la independencia de las personas. Provocan pérdidas económicas en las familias y en la sociedad.

4. Para prevenir el daño y la discapacidad originados por las enfermedades reumáticas son imprescindibles su diagnóstico y su tratamiento precoces.

BIBLIOGRAFÍA

ⁱ Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. Aprobada por el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 20 de diciembre de 2012.

ⁱⁱ Boletín Oficial del Estado. Lunes 26 de octubre de 2009. Núm. 258. Pag. 89605. Ministerio de Sanidad y Política Social. Orden SAS/2855/2009, de 9 de octubre por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Reumatología.

ⁱⁱⁱ Carmona L, et al. Proyecto EPISER 2000: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 18-25.

^{iv} También está en tu mano. Lázaro P, Parody E, Méndez Rubio J, Alfaro N. También está en tu mano. Impacto de las enfermedades reumáticas en España. Un análisis de técnicas avanzadas de investigación en Servicios de Salud (TAISS) para la Fundación Abbot. 2009.

^v Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, Maradit-Kremers H, O'Dell J, Pincus T. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1734-9.

^{vi} Abásolo et, al. Musculoskeletal Work Disability for Clinicians: Time Course and Effectiveness of a Specialized Intervention Program by Diagnosis. *Arthritis and Rheumatism.* Vol 57 no 2, march 15. 2007, pp 335-342.

^{vii} Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy. Hirano F *Mod Rheumatol.* 2016 Dec 21:1-9.

^{viii} Modeling of the clinical and economic impact of a risk-sharing agreement supporting a treat-to-target strategy in the management of patients with rheumatoid arthritis in France. Fagnani F. *J Med Econ.* 2016 Aug;19(8):812-21.

^x [http://www.agenciasinc.es/Opinion/El-mosquito-que-realmente-deberia-preocuparnos-no-es-el-del-zika/\(reply\)/101119La](http://www.agenciasinc.es/Opinion/El-mosquito-que-realmente-deberia-preocuparnos-no-es-el-del-zika/(reply)/101119La)

^{xi} European Center for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment.

^{xii}Javelle E, Ribera A, Degasne I, et al. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006- 2012. PLOS Neglected Tropical Diseases. March 11, 2015.

SOLEMNE SESIÓN NECROLÓGICA
DEL DÍA 2 DE MARZO DE 2017

EN MEMORIA DEL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ
ACADÉMICO DE NÚMERO

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

INTERVIENEN LOS ACADÉMICOS DE NÚMERO:
ILMO. SR. D. FELICANO J. RAMOS FUENTES
ILMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO BASCUAS ASTA
ILMO. SR. D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNANDEZ

CLAUSURA DE LA SESIÓN POR EL PRESIDENTE:
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

Ilmo. Sr. Don Feliciano J. Ramos Fuentes.

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza
Excelentísimo Señor Delegado del Gobierno en Aragón
Excelentísimo Señor Consejero de Sanidad del Gobierno de Aragón
Excelentísimo Señor Rector de la Universidad de Zaragoza
Excelentísimos Señoras y Señores Académicos
Excelentísimas autoridades presentes
Queridos familiares del Prof. Bueno
Queridos amigos y compañeros
Señoras y Señores:

Hoy es un día muy especial para quien les habla...

Quiero agradecer en primer lugar al Señor Presidente de esta docta institución, y a la Junta Directiva, el honor que se me ha concedido al hacerme partícipe activo de este homenaje, término que prefiero al de “necrológica”, a quien fue mi maestro y posteriormente amigo, el Profesor Manuel Bueno Sánchez.

Quede claro desde el principio que yo no voy a hacer una reseña biográfica al uso del Profesor Bueno ya que cualquiera de ustedes puede encontrarla con mucho más detalle en diferentes fuentes escritas o en internet.

De lo que les voy a hablar esta tarde es de momentos compartidos con el Profesor Bueno a lo largo de 32 años, momentos que sirvieron para conocer las principales cualidades, la personalidad y el carácter de Don Manuel, ... momentos que no pretenden sino trazar unas pinceladas de una persona que influyó significativamente en la vida de los que le rodeaban, especialmente en la de aquellos que nos considerábamos sus discípulos. Probablemente falten muchos detalles y matices, y pido disculpas a los familiares aquí presentes, debido principalmente a que el paso del tiempo los ha ido superponiendo en tal cantidad que mi memoria no ha podido rescatarlos todos para compartirlos con ustedes.

Mañana de un día de principios de junio de 1984, quinta planta del Hospital Clínico Universitario... un joven de 24 años, procedente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura de Badajoz, acude al despacho del Director del Departamento de Pediatría para presentarse como nuevo Residente del Servicio. En la Secretaría, anexa al despacho del Director, estaba la entrañable Cuca, su Secretaria, quien me indica que debo esperar a que el Director finalice la conversación telefónica con la que está ocupado. Los minutos que pasaron hasta que la puerta del despacho se abrió se hicieron largos, muy largos, ... tan largos que, con los nervios del momento, casi olvidé lo que tenía que decirle y que me había preparado concienzudamente, casi

como un guión de película, los días previos. ... Esa fue la primera vez que vi al Profesor Manuel Bueno, el prestigioso Catedrático de Pediatría con el que, dada mi vocación docente, según mi Profesor de Pediatría en la Facultad, el Dr. Juan José Cardesa, recibiría la mejor formación integral en Pediatría. No me acuerdo de los detalles de la mayor parte de la conversación, durante la que poco a poco me fui tranquilizando, pero sí recuerdo, casi textualmente, la parte final del encuentro, cuando hablamos de mi Tesis doctoral, primer paso necesario para iniciar mi carrera docente... El me dijo: "... entonces, ¿usted (siempre trataba de usted a los que hablaba !) quiere hacer la Tesis Doctoral, no?"; sí, le respondí casi de forma instintiva. Sin ningún otro comentario, el Profesor Bueno, ya de pie, se dio la vuelta, cogió unos papeles de su mesa y volviéndose hacia mí me dijo con voz firme mientras me los entregaba: "tome, ¡aquí está el tema de su Tesis! ... el Síndrome X Frágil." Mi reacción fue una mezcla de sorpresa y desconcierto: (¿frágil qué?, me pregunté interiormente), pero traté de guardar la compostura y al cerrarse la puerta del despacho tras de mí tenía una cosa muy clara: no podía fallarle a quien a partir de aquel momento y hasta que nos dejó, consideré un referente para mí.

Desde los primeros meses de Residencia en el Hospital Clínico Universitario me fui dando cuenta de la magnitud de la figura del Profesor Bueno, admirado y respetado por profesores y médicos, alumnos y, en general, por todos los que con él trabajaban, dentro y fuera del Departamento. Los médicos residentes teníamos muy claro desde el principio de nuestra etapa formativa quién llevaba las riendas del Departamento, ya que no hacía falta haber estado mucho tiempo con el Prof. Bueno para darse cuenta de que tenía todas las cualidades de un líder natural, que además era querido y respetado por todos, incluyendo a los gestores y responsables de las instituciones en las que trabajaba. Era también evidente que el Profesor Bueno era una persona con una gran capacidad de convicción, sin que ello socavara su capacidad de negociación y una eficaz "mano derecha" con la que en muchas ocasiones, y con argumentos convincentes y llenos de sentido común, conseguía finalmente lo que quería, que no era otra cosa que lo mejor para los suyos.

Todos los días abría el clásico "parte de guardia", preguntando con detalles por los pacientes que habían ingresado el día anterior y por la evolución de los que estaban ingresados. Aportaba comentarios y sugerencias que siempre suponían un aprendizaje para los que le escuchábamos. Al parte de guardia le seguía la sesión clínica en la que se exponían casos significativos o peculiares, revisiones de patologías o de un tema de actualidad. De igual forma, él lideraba la discusión, iniciándola con oportunos comentarios para incentivar la participación de los presentes y cerrándola con un corolario de gran contenido didáctico. El mismo, como todos, también presentaba sesiones que siempre iban acompañadas con los últimos datos o avances publicados y, cuando era el caso, de una iconografía aclaratoria que nos dejaba impresionados. Recuerdo aquí el inmenso e incunable archivo de imágenes (la mayoría en forma de diapositivas) que nos dejó como legado tras su jubilación. Eso sí, cuando el tema de la sesión estaba relacionado con temas de crecimiento y desarrollo del niño o con la obesidad infantil, entre otros, sabíamos que la sesión se prolongaría más de lo habitual, porque a Don Manuel le gustaba explayarse con sus temas favoritos, con los que hizo de nuestro Departamento un lugar de referencia nacional e internacional.

Volviendo al tema de mi Tesis, el Síndrome X Frágil, una enfermedad genética hereditaria que es la principal causa conocida de discapacidad intelectual en niños, el Profesor Bueno me llevó al Laboratorio de Citogenética que había montado en la 5ª planta del Clínico (algo extraordinario en aquellos años), y me presentó a la Dra. Inés Bueno Martínez, pediatra adjunto que era responsable del mismo y que hacía los cariotipos de los pacientes con síndromes o retraso mental (como se llamaba hasta hace poco la discapacidad intelectual). ... Allí pasé muchas tardes

inclinado sobre el microscopio buscando esa fragilidad en el cromosoma X. En no pocas ocasiones D. Manuel acudía al Laboratorio a interesarse por los casos que allí se estudiaban. Aunque con los años y reestructuraciones, el laboratorio fue finalmente trasladado al Servicio de Bioquímica del Hospital, queda claro que, visto retrospectivamente, el Profesor Bueno tenía una envidiable visión de futuro: gracias a su cualidad de “devorador” de literatura científica de primera línea, se dió cuenta, ya a mediados de los 70, de que la Genética iba a jugar un papel relevante en la Medicina del futuro y también, cómo no, en la Pediatría. Y vaya que sí acertó... Quien les habla finalmente cumplió su compromiso y bajo la sabia y exigente dirección del Profesor Bueno finalicé y defendí con éxito mi Tesis Doctoral sobre el Síndrome X Frágil en septiembre de 1988.

Desde aquél día la Genética ya no se ha separado de mí hasta el día de hoy. Gracias al estímulo y visión del Profesor Bueno, apoyada en su constante búsqueda de la excelencia, pude realizar, en la última etapa de mi periodo de residencia, una estancia de un mes en el Departamento de Genética Humana del Hospital Infantil de Filadelfia, considerado entonces y hoy día unos de los más prestigiosos del mundo. Esta estancia cambió para siempre mi vida, y de Filadelfia volví plenamente convencido de que el Profesor Bueno tenía razón y decidí que profesionalmente me dedicaría a estudiar las enfermedades genéticas del niño... Al finalizar mi residencia en Pediatría, de nuevo con su apoyo, conseguí una beca del Ministerio de Sanidad de un año para seguir investigando sobre el Síndrome X Frágil en el mismo Hospital Infantil de Filadelfia, donde pasé los cinco años más intensos de mi vida y que condicionaron definitivamente mi futuro, tanto profesional como personal. Supongo que ahora podrán comprender mejor cómo un buen maestro puede condicionar de manera tan importante y, en mi caso, tan positiva, la vida de su discípulo. Por ello, en mi caso, le estaré eternamente agradecido.

No puedo dejar de mencionar la visita que D. Manuel y Mercedes, su esposa, nos hicieron a Filadelfia. Fueron unos días en los que mi esposa Esperanza y yo estrechamos nuestras relaciones personales con la pareja Bueno-Lozano, dejando por mi parte un poco de lado la relación maestro-discípulo, a lo que contribuyó sin duda la actitud espontánea y desenfadada de nuestras respectivas esposas. Aunque al principio pudo ser sólo una relación anfitrión-visitado, con los días, otras sensaciones y sentimientos aparecían en los cuatro, y de la complicidad de muchos momentos vividos juntos, lejos de nuestros hogares, nació esa amistad entre nosotros. Fueron realmente días inolvidables donde pude descubrir que detrás de un hombre serio y riguroso, había un ser humano afable y con gran sentido del humor. No puedo dejar de mencionar que Mercedes ya había sido diagnosticada de su enfermedad cuando nos visitaron y nunca olvidaremos cómo nos impresionó su entereza y actitud positiva ante la vida, actitud que ha quedado plasmada en algunas fotografías que guardamos en las que aparece casi siempre sonriente y animada. La pérdida de Mercedes fue un golpe durísimo que el Prof. Bueno supo superar con el apoyo unánime de todos sus hijos. Ahora ambos ya están juntos para siempre.

Volviendo de nuevo al campo científico. Un tema que, aparte de la obesidad infantil, le interesaba mucho, eran las displasias esqueléticas, en las que era considerado una autoridad internacional. El interés le venía desde que conoció al Profesor Maroteaux, figura emblemática en estas patologías, al que admiraba y conocía personalmente, habiendo coincidido con él en numerosas reuniones científicas sobre el tema. Recuerdo sus enormes archivadores llenos de placas radiográficas de huesos de incontables pacientes, procedentes de toda España y de Latinoamérica, que habían acudido a él como último recurso para ser diagnosticados. Como estas patologías eran mayoritariamente genéticas, D. Manuel me hizo partícipe, en un modo u otro, de diferentes casos, con los que aprendí mucho sobre estas enfermedades. Quiero destacar que el Profesor Bueno recibió el encargo del Profesor Rimoin, genetista clínico estadounidense y

autoridad mundial en displasias esqueléticas, de traducir del inglés al español la tabla revisada de la Clasificación Internacional de Displasias Oseas que recientemente él había publicado. Como el Profesor Bueno no tenía entre sus numerosas cualidades el dominio de la lengua inglesa (nadie es perfecto), recurrió a mí para ayudarle en tan demandante encargo. Al final, entre los dos, cumplimos el encargo y la Clasificación de las Displasias Esqueléticas se publicó en español en los entonces Anales Españoles de Pediatría.

Todos los que conocieron al Profesor Bueno saben que una de sus pasiones, aparte de su familia y la Pediatría, era el fútbol, mejor dicho, el Real Madrid, su equipo del alma, eso sí, con el permiso del Jaén Fútbol Club, su equipo del corazón. Compartí con él algunos partidos del Madrid enfrente de una pantalla de televisión durante la celebración de algunos Congresos Nacionales de Pediatría. El Programa del mismo quedaba relegado a segundo plano durante la celebración del partido. Tanto era así que la Organización del Congreso ya había acordado con él que su intervención como ponente o moderador no debía coincidir con un partido del Madrid, bajo riesgo de que no apareciera. Pero el “momento fútbol”, como se dice hoy, que mejor recuerdo con Don Manuel fue una mañana de sábado en la que nuestra sección nacional, de la que también era fiel seguidor, jugaba un partido de clasificación durante un mundial que se celebraba en el otro lado del mundo, creo que en Corea. Ese mismo día teníamos que viajar a Logroño en una Jornada Científica organizada por la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria, donde él, creo recordar, moderaba o presidía una de las sesiones y yo presentaba una comunicación. El caso es que él me invitó a ver el partido en su casa y así, cuando terminara, poder salir inmediatamente para Logroño. Pero el tiempo se nos había echado encima; no estoy seguro si fue porque el partido estaba muy interesante y nos quedamos hasta el final, o porque acabó en empate y hubo prórroga, sólo recuerdo que yo miraba continuamente el reloj y cada minuto que pasaba me iba poniendo más nervioso. Cuando por fin terminó el partido (creo que nos eliminaron) y dada la hora que era, estaba claro que no llegaríamos a tiempo a nuestro compromiso. Pues bien, el viaje fue visto y no visto, sin apenas conversación ya que Don Manuel iba concentrado al volante de su Mercedes (menos mal que íbamos por autopista!) conduciendo a una velocidad que, por prudencia, no voy a especificar. Al final llegamos a Logroño a tiempo y sanos y salvos. Ninguno dijimos nada y actuamos con toda naturalidad a nuestra llegada.

En los temas profesionales, el Profesor Bueno de nuevo demostró sus habilidades y buen hacer cuando a mi vuelta de los Estados Unidos, donde había estado casi 5 años, consiguió que la Dirección del Hospital me permitiera utilizar por las tardes una de las Consultas Externas de Pediatría para que yo viera los pacientes que estaba reclutando con la Beca de investigación que se me había concedido para volver a España. No es que fuera una consulta digamos “clandestina”, pero podía parecerlo si se miraba desde fuera ya que allí no había nadie más, ni enfermera, ni auxiliar, sólo el paciente, sus padres, y yo... ah! y la señora de la limpieza, de la que casi acabé haciéndome amigo. Pues bien, lo que parecía una situación provisional y con la fecha de caducidad de la Beca, se convirtió con los años en la actual Consulta de Genética Clínica del Hospital Clínico “Lozano Blesa”, por la que hasta la fecha han pasado más de dos mil pacientes y sus familias. Todo gracias al apoyo y decisión del Profesor Bueno y a la implicación de la Doctora Inés Bueno Martínez (quien por cierto no es familia del Profesor Bueno). Podría terminar este apartado haciendo una metáfora: el Prof. Bueno me catapultó hacia lo desconocido, pero donde él sabía que yo podía progresar, y me recogió de vuelta con su red para que “aterrizara” lo menos traumáticamente posible en su Departamento. Lo consiguió y de hecho, ahí sigo. En ese momento clave de mi vida, con 33 años, esposa y tres hijas, me di cuenta de que mi maestro de nuevo estaba allí, procurando que su discípulo pudiera continuar su camino, aún en las difíciles circunstancias que concurrían en aquellos tiempos

El Profesor Bueno siempre se preocupó de que la docencia y la investigación acompañaran a las tareas asistenciales de sus discípulos. El fue el principal responsable del prestigio que en ambas áreas consiguió nuestro Departamento, que entonces aunaba el Servicio asistencial y el Departamento universitario, desde que tomó posesión de la Jefatura del mismo, procedente de Tenerife en 1975.

No puedo terminar sin mencionar el papel que el Profesor Bueno jugó como valedor de sus discípulos en los momentos fundamentales de sus carreras docentes. En mi caso, primero fue su papel en mi oposición a Profesor Titular, que por motivos que no vienen al caso, estuvo rodeada de circunstancias difíciles y excepcionales que el Profesor Bueno supo, junto a otros miembros del Departamento, superar para que al final todo quedara aclarado, pudiéndome así incorporar en aquél momento al cuadro de Profesores Titulares que él había formado en Zaragoza (Antonio Sarriá, José Luis Olivares, Carlos Baselga, Jesús Garagorri, Jesús Fleta). Diez años después llegó mi oportunidad para acceder a una Cátedra de Pediatría. D. Manuel, sin que quizás yo me percatara inicialmente de ello, me fue preparando para ese momento. Poco a poco me fue encargando tareas docentes asignándome algunas lecciones del Programa de Pediatría de la Licenciatura y un grupo de alumnos para ir ganando experiencia en la docencia práctica. También me preparaba con la investigación, encargándome artículos científicos, capítulos de libros (algunos en el prestigioso Tratado de Pediatría del Profesor Cruz) y proyectos de investigación competitivos que fueron poco a poco sumándose a mi currículum. Y así, año a año, me preparó para el paso siguiente, ser Catedrático de Pediatría. Y llegado el momento, en la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela y tras una reñida y eterna prueba de habilitación (que por cierto fue la última que se celebró en el Area de Pediatría), conseguí dicha Cátedra. Don Manuel estuvo allí, formando parte de un Tribunal de siete Catedráticos de prestigio, y además confiando y apoyando a su candidato, a su discípulo. Como anécdota, diré que menos de una hora antes de ser convocados los candidatos, creo que éramos siete, para ser informados del resultado de la oposición, Don Manuel me llamó al móvil para adelantarme la buena nueva, pero yo tenía el móvil en silencio y no le contesté... estaba junto con mi mujer disfrutando del interior de la Catedral de Santiago. Por lo tanto me enteré junto con todos los demás candidatos de que había sido yo el elegido. Entre otros sentimientos, en aquellos momentos me acompañaba el sentimiento de orgullo de haberme incorporado al cuadro o, utilizando un término muy del gusto del Profesor Bueno, alineación de Catedráticos formados por él (José Pérez-González, José Luis Olivares, Jesús Garagorri, José Argemí, por nombrar sólo los más cercanos). Fueron unos momentos que de nuevo demuestran la visión y la capacidad de formación del Profesor Bueno. Un auténtico maestro, que valoraba mucho la lealtad de los suyos y que recompensaba siempre que podía, contribuyendo de una forma u otra a incentivar y mejorar nuestra vida profesional y personal.

Otro de los momentos interesantes en mi vida profesional fue cuando el Profesor Bueno me propuso para formar parte del llamado Grupo Latino de Pediatría, formado por prestigiosas figuras de la Pediatría mundial, cuyas lenguas maternas procedían del latín. Allí conocí a importantes Pediatras extranjeros, amplí mis conocimientos de algunos temas pediátricos en los que yo no había profundizado y también, por qué no decirlo, me permitió viajar por diferentes países europeos. Quizás el viaje que me trae mejores y divertidos recuerdos fue el que hice a Suiza acompañando al Profesor Bueno y al Profesor Rodríguez Soriano, Catedrático de Pediatría de la Universidad del País Vasco (también fallecido). Viajamos por carretera, tardamos dos días en llegar... pero el viaje fue inolvidable: Imposible olvidar el empeño del Profesor Rodríguez Soriano, siempre con la Guía Michelin abierta entre las piernas, en comer en restaurantes de calidad; imposible no acordarse de las frecuentes paradas para "estirar las piernas" e ir al baño

de mis dos compañeros de viaje; inolvidable la parada en la ciudad de Vevey, en Suiza, sede de la emblemática Nestlé, y de la que D. Manuel tenía muy buenos recuerdos de visitas anteriores. Fueron años muy intensos, interesantes y que poco a poco fueron reforzando la amistad entre el maestro y el discípulo.

De nuevo, gracias a la iniciativa e interés del Profesor Bueno, tengo el honor de ser miembro de esta Real Academia de Medicina, de la que D. Manuel fue Presidente desde diciembre de 2010, reelegido en 2014, hasta su fallecimiento en junio de 2016.

No puedo dejar de manifestar públicamente mi afecto a la gran familia del Profesor Bueno que nos acompaña esta tarde. Son muchos y conozco a un buen número de diferentes generaciones. Al ser tantos, ahora me he dado cuenta de que para aclararme de quién era quién y quién era de quienes, podría haberle cogido un día para hacerle su árbol genealógico, que seguro que me llevaría el doble de tiempo que uno estándar. El afecto por esta familia se convierte en cariño y amistad cuando hablo de sus hijas Gloria y Olga, mis compañeras pediatras en el Departamento. He compartido con ellas y su padre muchas vivencias que permanecerán siempre entre mis recuerdos imborrables.

Don Manuel se desvivía por sus nietos y una vez, en un momento de calma e intimidad, me confesó que él siempre les intentaba convencer de que había que quedarse con el lado positivo de las cosas y que con esa actitud se combatía mejor la adversidad. ... Espero que le hicierais caso... Ahora seguro que ya sois conscientes de la sabiduría de vuestro abuelo.

Empecé mi relato en un mes de junio de 1984 con aquella puerta del despacho de la 5ª planta del Clínico que se abrió y donde vi por primera vez al Profesor Bueno... y lo voy a terminar en un mes de junio 32 años después, también con otra puerta que se abrió, esta vez la abrí yo, para entrar junto con mi mujer en la habitación del Hospital Miguel Servet donde habían ingresado a D. Manuel. El se alegró de verme y yo de verle a él, animado, entretenido con uno de sus hobbies preferidos (estaba viendo un partido de fútbol en la televisión). Había pasado una situación delicada que parecía estar superando... Nunca pensé que esa sería la última vez que lo vería con vida. Cuando me enteré de su fallecimiento, aquella visita apareció de forma inmediata en mi memoria, donde ha quedado ya grabada para siempre.

Sé que me he dejado muchos momentos por contar; la obligada limitación de tiempo y algunas lagunas en la memoria son la causa. Les pido perdón por ello.

Termino... Profesor Bueno, mi querido D. Manuel, muchas gracias por todo lo que recibí de usted, por todo lo que nos dio a los que compartimos con usted una buena parte de nuestra vida. Siempre será nuestro maestro y nuestro amigo...

Siempre le recordaremos.

Descanse en paz.

He dicho.

Ilmo. Sr. Don José Antonio Bascuas Asta.

Excmas e Ilmas Autoridades, Ilmos señoras y señores académicos, querida familia de Don Manuel Bueno Sánchez, distinguido público.

Siempre faltan palabras donde sobran sentimientos. Hay sentimientos de un día y aun de veinte años, pero hay otros de toda la vida y aun de toda la eternidad, que son los que acaban por imponerse.

Se dice que resulta fácil hablar de los amigos pero eso no es verdad, porque son tantas y tantas las numerosas aventuras y desventuras compartidas, que más allá del cristal de la memoria me resulta muy difícil, al mismo tiempo, ordenar y comentar esas vivencias. ¿Quién puede ser objetivo en tales circunstancias?. Yo desde aquí ya adelanto que no pienso realizar el ejercicio vano de la objetividad, porque con los amigos no entra en mis esquemas personales de comportamiento, porque, en mi modesta opinión, trascienden y van más allá de lo personal, porque es hablar sobre los sentimientos más profundos, aquellos que persisten en la memoria y que afloran y golpean la mente y, si me permiten ir un poco más lejos, porque son los más íntimos y que permanecen grabados en el alma.

Querría comenzar esta narración, comentando que mi relación con Manolo se inicia con su llegada a esta Universidad en 1975, a la que se incorpora como Catedrático de Pediatría, en la vacante por traslado de su colega y amigo Enrique Casado de Frías; ambos coincidimos en la toma de posesión de nuestros respectivos cargos académicos, en el acto de presentación solemne de la incorporación de los nuevos profesores en la celebración del patrono de esta Universidad.

Después, desde esa primera toma de contacto, hay un periodo obligado de separación por mi marcha a la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Oviedo, y es a partir de 1980 cuando el destino hace que nuestros caminos vuelven a juntarse, siendo entonces ambos, Decanos de nuestras respectivas Facultades. Entonces es cuando la amistad comienza a fructificar, en una relación que ha permanecido invariablemente unida hasta el día que me dejo huérfano de su amistad.

Durante este largo periodo de tiempo, compartimos momentos que definieron y marcaron, creo, nuestros caminos. Cuando nuestras diferentes actividades profesionales lo permitían, nos reuníamos con mucha frecuencia, siempre para preparar los diferentes puntos a tratar en las Juntas de Gobierno de la Universidad, en reuniones previas a la convocatoria de las citadas juntas.

Compartíamos los problemas que afectaban a la marcha de nuestros respectivos Centros, ya que en esas reuniones casi siempre estábamos tomando decisiones comprometidas. Este camino emprendido de una forma coyuntural, al poco tiempo, aglutinó al resto de Decanos de las Facultades del Distrito; me vienen a la memoria los añorados profesores y amigos, Antonio Beltrán, José María Saviron, Juan Rivero y que suscitó en los ambientes Universitarios que las

citadas reuniones, ante la perplejidad de muchos compañeros, se acuñaran y conocieran como la “coordinadora de Decanos”.

Manolo siempre cumplió con los compromisos adquiridos, aunque en algunas ocasiones resultaran difíciles de digerir por las malas artes, críticas y egoísmos inevitables, y sobre todo cuando por el medio, existían colegas y personas involucradas en algunas decisiones adoptadas. A veces resultaban molestas por la incomprensión, así como por la intransigencia, los rencores y las envidiosas ambiciones de las mentes mediocres de algunos de los personajes involucrados. Aún así, siempre encontré a un hombre reflexivo que disculpaba toda ofensa, que le engrandecía ante la mirada incrédula de los que producían los agravios más insólitos, a los que difícilmente se les hubiera tolerado semejante osadía y anómala actitud y comportamiento, aunque incluso fuera realizado por algunos a los que se les consideraba como amigos.

Creo que por primera vez en tu vida, dejaste de cumplir un compromiso voluntariamente adquirido, que abandonarás una ocasión de entrega en la que habías depositado el esfuerzo personal, al que con plena dedicación y entusiasmo entrañable, ofrecías lo mejor de ti mismo, cumpliendo con la exigencia que te imponía tu formación, conciencia, responsabilidad, ética y principios morales de los que siempre hiciste gala; me refiero a que nos dejaste como Presidente de esta Academia en junio pasado y sé también que no fue por voluntad propia sino porque así estaba escrito en tu destino.

Después de este breve y resumido exordio creo llegado este momento, que sí, que merece la pena, describir algunas de nuestras vivencias y empezaré por poner un poco de orden si puedo, y si la memoria no me traiciona, el relato de los recuerdos almacenados en mi mente.

Quiero amigo Manolo, recordarte como siempre fuiste, un hombre serio, afable, claro, cordial, vehemente, riguroso en tu trabajo, y sobre todo con profunda devoción y entrega a la familia.

A lo largo de los años y tras muchas conversaciones, estoy persuadido, que sobre tres pilares gravitaba la existencia vital del amigo Manolo: el primer pilar era su familia, su entorno más íntimo y personal; el segundo su profesión y trabajo y el tercero los amigos.

La Familia

En relación a la familia, me place referirme aunque sea de pasada, a una presentación reciente realizada hace unos meses por una de sus hijas, donde describía con gran brillantez y claridad meridiana, el talante y la particular forma de ser de su progenitor. Decía Gloria y decía bien, que su padre tenía carisma, que era de esas personas que consiguen ser el centro de atención en cualquier reunión social, sin grandes alardes ni aspavientos, simplemente a través de su mera presencia y créanme si confirmo y ratifico sin temor a equivocarme semejante apreciación.

Manolo era un líder carismático, decía Gloria, porque conseguía inspirar a los que le rodeaban y a sacar lo mejor de ellos, que prestaba atención a los demás, como señala Jay A. Conger, que sabía escuchar a sus compañeros y hacía que se sintieran apreciados. Además, como los buenos comunicadores, conseguía algo que se obtiene a través de la experiencia y la acción ejemplar. Era una persona creativa e inspiraba confianza, principalmente a través de la capacidad de reconocer y enmendar los propios errores y de hacer comprender a los demás, discípulos, amigos y seres queridos, sus aciertos y equivocaciones en la justa medida.

Por su exigente personalidad, siempre le consideré como una persona nada conformista; él pensaba que siempre existe algo susceptible de ser mejorado, y que por lo tanto, requiere de su protagonismo y acción y de ésta al cambio. Era un visionario y, por ello, fue capaz de elaborar un

proyecto personal e intransferible que le distinguía, y así supo atraer a sus seguidores sin manipularlos y granjearse su confianza para enfrentarse a cualquier empresa por ambiciosa que esta fuera. La mejor prueba está reflejada en su currículum, donde se constata que supo concitar a su alrededor numerosos discípulos, destacando entre ellos 9 Catedráticos, 15 Profesores Titulares de Pediatría y diversos otros que han alcanzado puestos destacados en actividades asistenciales y/o de gestión.

Manolo como persona, predicó con el ejemplo y estaba siempre dispuesto a sacrificarse asumiendo los posibles riesgos. No pedía a los demás algo que él no estuviera dispuesto a dar y ofrecer. Era el primero en prestar ayuda y en aceptar las consecuencias de una decisión equivocada, aceptando la responsabilidad de los errores cometidos. En una ocasión fui testigo de un comentario desafortunado producto de la ofuscación producida por una errónea información y le faltó tiempo para rectificar su equívoco, ofreciendo y dando sus explicaciones y disculpas, aceptando en suma su responsabilidad.

Como católico, creyente y practicante, Manolo era un hombre misericordioso en la más amplia expresión de su concepto, parafraseando al Papa Francisco que dedicó 2016 al año de la Misericordia, y que señaló, que la “misericordia es la caricia de Dios”; puedo afirmar, desde aquí, que sería capaz de reconocer, como otros amigos, que Manolo practicaba esta bienaventuranza y otras más, por las profundas convicciones religiosas de las que pocas veces hacía gala.

El gran amor de su vida sin duda alguna, como el repetía, siempre que tenía ocasión, era su esposa, su Mercedes del alma. Al recordar el amor que sentía hacia Mercedes, me viene a la mente uno de los tercetos de un gran poeta del Siglo de Oro español, Garcilaso de la Vega, que en el soneto V, pienso que refleja lo que Manolo sentía

Yo no nací sino para quereros;
mi alma os ha cortado a su medida;
por hábito del alma mismo os quiero.

Siempre que tenía ocasión, recordaba y comentaba que Mercedes era el verdadero artífice de la unión familiar, la máxima responsable del aire de respeto, educación, preocupación, exclusiva dedicación a los hijos, y puedo dar testimonio y asegurar que todos los adjetivos que podía dedicar a su esposa Mercedes serían pocos.

Podría decir que siempre en su relación con Mercedes se postuló en un segundo plano, aunque compartían los mismos objetivos y principios que aplicaron a sus queridos hijos en los valores de las familias cristianas; probablemente su dedicación y enseñanzas a la familia podrían ser recopilados en los versos de Teresa de Calcuta cuando dice:

“Enseñarás a volar,
pero no volarán tu vuelo.
Enseñarás a soñar,
pero no soñarán tu sueño.
Enseñarás a vivir,
pero no vivirán tu vida.
Sin embargo...
en cada vuelo,
en cada vida,
en cada sueño,
perdurará siempre la huella
del camino enseñado.”

Por Mercedes, su adorada esposa y madre de sus hijos, sentía un profundo amor y tal devoción que ni los mejores poetas podrían describir en sus versos. La consideraba el pilar sólido en el que se fraguó el crisol de su familia.

Profesión y Trabajo

Como reza en su amplia biografía, Manuel Bueno nace en Jaén, el día 21 de junio de 1933. Cursó los estudios de la licenciatura de Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada (1950-1956), donde fue Premio Extraordinario y Doctor (1959) con la calificación de Sobresaliente cum laude.

Era el mayor de ocho hermanos. Casado con Mercedes Lozano con la que compartió lo mejor de la vida, su fruto son los hijos Manolo, Gloria María, Antonio Luis, Javier, Mercedes y su cenicienta Olga y sus 12 nietos, con los que todo compartía.

Manuel Bueno Sánchez, homónimo de su padre y de uno de sus hijos, llevó toda una vida como profesor universitario y así pasa por la Universidad de Navarra, posteriormente por la Universidad de La Laguna (Tenerife) y desde el curso académico 1975-76 se ubica definitivamente en la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, en donde ha permanecido hasta la jubilación en 2003. Profesor Emérito durante el período 2003-2008.

Durante dos períodos Decano de la Facultad de Medicina. También Director del Departamento de Pediatría. Presidente de la Asociación Española de Pediatría. Director de la Revista de Pediatría. Presidió varios Congresos de Pediatría, así como miembro y presidente de honor de diversas sociedades científicas de Pediatría, nacionales e internacionales. Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Zaragoza y Presidente de la misma.

De su amplio currículo, del que me limitaré a dar unas simples pinceladas, puedo ver que su obra refleja que ha dirigido 46 Tesis Doctorales; autor de 16 libros, con varias ediciones de libros en “Nutrición en Pediatría”, y otras tantas sobre “El olivo en la cultura mediterránea”; 443 publicaciones científicas en revistas nacionales y 95 en revistas internacionales. También fue el investigador principal de 12 Proyectos subvencionados. Tiene reconocidos los seis tramos de investigación por el Ministerio de Educación y Ciencia.

Miembro del Comité Editorial de diversas revistas nacionales de Pediatría y de Nutrición, así como del Editorial Board del Journal of Obesity.

Estaba en posesión, entre otras distinciones, de la Medalla de Plata de la Facultad de Medicina.

El Amigo

Manolo, querido amigo, allá donde te encuentres en alguna parte del cielo, definitivamente, duerme un sueño tranquilo y verdadero, porque en nuestras almas todo, por misteriosa mano, se gobierna y, como es sabido, las más hondas palabras y emociones sólo las recuerdan y recordarán bien los buenos amigos.

Desde que nos abandonaste, han sido numerosas las muestras amicales que han dejado testimonio epistolar y ha sido una gran legión de instituciones, compañeros y amigos, los que se han referido a tu persona.

Algunas pruebas de ello me vienen a la memoria; recuerdo las bellas palabras que te dedicó uno de los que tu considerabas como gran amigo y compañero, desde que iniciaste tu andadura universitaria: José Bueno decía, recordando una estrofa de una famosa sevillana, “Sí, algo se

rompe en el alma cuando durante 65 años has sido amigo del que se marchó. Cuando has hecho tu vida y te has tratado con él en Granada, y paseado por la Alhambra y el Generalife en días de soleada y joven primavera”. Estas emotivas palabras fueron pronunciadas en el homenaje póstumo que realizó en tu recuerdo el Aula Montpellier de la clínica Montpellier, donde además participaron otros amigos tuyos, como Alfredo Pérez Lambán, Francisco José Carapeto y Márquez de Prado y unos discípulos aventajados y predilectos, como Luis Moreno y tu hija Gloria Bueno.

Recuerdo también los diferentes y variados testimonios recogidos hasta el día de hoy, en y por esta Corporación Académica, que desde su Presidencia, tu amigo Luis Miguel y resto de miembros de su junta directiva, siempre que han tenido ocasión, en la mayor parte de las reuniones científicas realizadas desde tu marcha, se han hecho eco de tu ausencia.

Manolo, qué buenos amigos tenías y cuántos como amigo, así te consideraron. Parafraseando a un ilustre aragonés, Baltasar Gracián, jesuita, escritor español del siglo de Oro que cultivó la prosa didáctica y la filosofía, en *El Criticón* (II, Crisi 39), nos lo dejó dicho:

“El amigo ha de venir como anillo en dedo: ni tan apretado que lastime, ni tan holgado que no ajuste, con riesgo de perderse (...) tan firme que ni en el yunque quiebra expuesto a los golpes de la fortuna, ni con las llamas de la cólera falta, ni con el unto de la lisonja ni del soborno se ablanda: sólo el veneno de la sospecha le puede hacer mella”.

Resulta bastante difícil y complejo conseguir tantos y tan buenos amigos en este mundo hostil y engañoso, donde generalmente prevalecen las apariencias frente a la virtud y la verdad.

Decía Aristóteles que las virtudes más importantes son las virtudes del alma, principalmente las que se refieren a la parte racional del hombre. Las virtudes intelectuales perfeccionan al hombre en relación al conocimiento y la verdad y se adquieren mediante la instrucción y su consecución produce la felicidad, ya que ésta última es “la actividad del hombre conforme a la virtud”.

Practicaste la ética del Aristóteles filósofo, la ética de bienes, que infiere que cada vez que el hombre actúa lo hace en búsqueda de un determinado bien, donde el bien supremo es la felicidad y la felicidad es la sabiduría. Te adornaban virtudes éticas como la fortaleza, la templanza, la justicia, la generosidad y te sobraba prudencia para reconocer las buenas acciones. Un amigo común dedicado a la restauración, me refrescó la memoria al recordarme el gesto de enorme generosidad que tuviste con ocasión del donativo que destinaste a una Asociación Benéfica, tras la celebración del congreso de Pediatría celebrado en Zaragoza del que fuiste Presidente.

Ahora permítanme describir al Manolo que personalmente yo conocí y traté durante unas cuantas décadas: como pensador, me sorprendía por el poder de disciplina, la claridad en el pensar, la precisión en el decir, con un sentido perfecto de orden; me admiraba por lo ingenioso y artístico de la invención, la gravedad del pensamiento moral, la exuberancia de la fantasía, y por sus alegorías brillantísimas.

Manolo poseía un estilo conciso, disfrutaba de la frase epigramática, tan corta de palabras como cargada de intención, combinaba a la perfección los juegos de ideas y de vocablos, el doble y aun triple sentido de infinitas frases, y hacía uso de ese caudal de alusiones veladas a hechos, cosas y personas de la vida contemporánea, con la riqueza prodigiosa de su lenguaje.

Tus descripciones se prodigaban en comparaciones, con gracia, con propiedad; tanto cuando te servías de una imagen atrevida en tus conferencias, como cuando usabas de una metáfora audaz y lo hacías para conseguir, no solo el colorido poético, sino un efecto irónico y pragmático sobre el contenido del tema expuesto.

Tu conocimiento de la vida, de los hechos y de los hombres era tan cabal, tan positivo, tan práctico, que fuera como si la realidad hubiese pasado por el filtro sensitivo de tus cinco sentidos. Siempre tenía la percepción de la noción de la realidad y la percepción directa del hecho real, de lo general y lo particular, de la idea y de la imagen, con la confianza en la discreta audacia y el imperio de una voluntad enérgica.

La obra y vida de Manolo me parece de una unidad y concordancia perfectas. La doctrina que de ella trasciende es de una doctrina cristiana, universal y moderna, dedicada a cultivar el intelecto, a educar y templar la voluntad, a regir la conducta con discreción y prudencia en el trato social. Su lección es de energía y perseverancia, de discreción y virtud.

También nos mostraba siempre un interés inagotable por la naturaleza humana. Sabía y conocía que el estudio del hombre es el estudio de la esencia de la vida. Estudiaba al hombre con más interés que simpatía, no existe venda alguna en sus ojos: ve claro y sin pasión. Afirmo, como decía Gracián, que el hombre debe estar “siempre de parte de la razón, con tal tesón de su propósito que ni la pasión vulgar, ni la violencia tirana le obliguen jamás a pisar la raya de la razón.”

Levantando algo el plano de observación, diré que tenía el pesimismo y el optimismo del cristianismo: pesimismo en la vida, optimismo en el fin de la vida. Pesimismo relativo cristiano, que no es el pesimismo materialista y absoluto de hombres como Schopenhauer y Nietzsche.

Manolo gustaba de la frase relevante, de la agudeza verbal, agudeza de concepto y la agudeza de acción. Tenía pensamientos originales, era ingenioso, pero también juicioso; bizarro a veces en el decir, pero sin perder la elegancia. ¡Qué profunda fecundidad en su natural inventiva! ¡Qué imaginación tan variada, florida y extendida! ¡Qué prontitud y facilidad, soltura, naturalidad y variedad para manejar el idioma del diálogo!

Nadie le discutiría la riqueza prodigiosa, inagotable, deslumbradora, de las ideas, la genialidad intuitiva, y el conocimiento profundo del corazón humano. Comparte con Gracián “Que es la dulce conversación banquete del entendimiento, manjar del alma, desahogo del corazón, logro del saber, vida de la amistad y empleo mayor del hombre”.

Manolo participa del hablar de lo necesario y de lo gustoso, a hermanar ambas cosas, en todas las funciones de la vida; con la conversación de las importantes novedades científicas e históricas nos hacia partícipes de que el hablar es atajo único para el saber.

Entendía, como dicen los clásicos, que “hablando, los sabios engendran otros, y por la conversación se conduce al ánimo y la sabiduría dulcemente”. Quiero pensar que por sus formación consideraba que “Sabio es aquel que es sabio para su alma”, como dice el Eclesiástico, (XXXVII, 25), y que compartía la idea completa que proviene de Platón, cuando dice así: “el alma nos eleva sobre la tierra por su afinidad con el cielo, porque somos nosotros una planta nada terrestre, sino celeste; y así es, hacia la altura, hacia el lugar donde tiene su origen el alma, donde Dios ha colocado nuestra cabeza, que es como nuestra raíz,” (Timeo, 90 6.)

También debo confesar que compartía el pensamiento de que: “Ser héroe del mundo, poco o nada es; serlo del cielo es mucho, a cuyo gran monarca sea la alabanza, sea la honra, sea la gloria.”

Para completar estos pensamientos como dice Machado en el “al libro ninfeas” fuiste:

Un libro de olvido divino
que dice fragancia del alma, fragancia
que puede curar la amargura que da la distancia,
que sólo es el alma la flor del camino.

Epílogo

Personalmente, realizando un análisis conceptual de su persona, podría asegurar que su trabajo y su vida intelectual estaba enraizada entre la corriente hermenéutica del pensamiento del filósofo Hans-Georg Gadamer, donde la hermenéutica representa la teoría de la verdad y el método, la universalización del fenómeno interpretativo, y la corriente del también filósofo Heidegger, que únicamente la considera como el modo de situarse el ser humano en el mundo, donde “existir es comprender”. Desde esta sutil interpretación y forma se cambia el foco de ser tratada como un “modo de ser en el mundo” a otro más directo, a un “modo de conocer”, porque Manolo consideraba que el conocimiento es el elemento esencial en el pensar del hombre y durante toda su vida aplicó este principio en la sociedad o en la naturaleza donde desarrolló su existencia.

Como me confesaste muchas veces, te considerabas Aragonés de adopción y creías que Aragón necesitaba del compromiso de todos. Debo confesar que cumpliste con creces este compromiso, porque nunca regateaste tu esfuerzo personal. Fue un rasgo del carácter que nos llevó a compartir actitudes vitales, empezando por la decisión mantenida de servir a las instituciones en las que nos fue poniendo la vida, cuidando de mantener a raya al sectarismo.

He intentado desde lo más íntimo de mis recuerdos, demostrar que mi amigo, hizo, pues, mucho; y, además de una obra copiosa, nos legó su buen ejemplo. Así era él y cuantos lo conocisteis sabéis que no exagero. Manolo nos legó buen ejemplo como investigador, como docente, como gestor, como amigo leal y como persona de bien.

Quizá no, con toda seguridad ya no dialogaremos más. La razón es divina, como nos recuerda Lope de Vega. Dios es Logo, es Razón. Y la ha depositado en nosotros aunque a veces se debilite debido a nuestra fragilidad.

Pero no perdamos la esperanza. Seguro que la luz perpetua del cielo ya te ilumina y que gracias a esa fuerza te encaminaste a Dios con ilusión, y esa luz también nos iluminará, divina y admirablemente, a todos, con su hermosísima claridad. Con su todopoderosa fuerza.

Y como decías, cuando nos llegue el momento de hablar de la transcendencia, del más allá, de la vida eterna, en suma del cielo, es inevitable que salgan a relucir nuestros más profundos pensamientos.

Como a veces recordabas, siempre tuviste la certeza de que la que te abriría la entrada y las puertas del cielo sería tu Mercedes del alma, de lo cual también estoy convencido, como lo estoy del pensamiento de Federico García Lorca en un verso del poema sobre el Alma ausente

Tardará mucho tiempo en nacer, si es que nace,
un andaluz tan claro, tan rico de aventura.

Y así es como finaliza este relato, que para Manolo acabó con su vida terrenal el día 11 de Junio de 2016. Rodeado de la confianza y el respeto de sus compañeros, de amigos y de la familia, con tranquilidad, serenidad e imperturbabilidad en relación con el alma, la razón y los sentimientos.

Que viva y florezca entre nosotros la amable memoria de mi querido y admirado amigo Manolo Bueno. He dicho.

Ilmo. Sr. Don Heraclio Martínez Hernández.

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina
Querida familia Bueno Lozano
Excelentísimos e ilustrísimos. Sres. Académicos
Dignísimas autoridades
Sras. y Sres.
Queridos amigos

Los ancianos poseemos algunos atributos, como son estar carentes de porvenir, henchidos de recuerdos y livianos de esperanza, pero, sobre todo, con la emotividad a flor de piel. Deseo fervientemente que esta última condición no me juegue una mala pasada, y me permita articular unas palabras sobre un AMIGO EXCEPCIONAL.

Intentaré ser muy breve. Primero porque mis predecesores me han aliviado la tarea, y, segundo, para evitar la traición de lo afectivo, que es lo efectivo de las personas.

A medianoche del viernes 11 de junio 2016 fallecía el aragonés de Jaén Manuel Bueno Sánchez, Catedrático de Pediatría, Decano de la Facultad de Medicina y Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza pero, por encima de todo, genuino representante de ese entrañable vínculo humano que llamamos amistad.

Fue siempre enemigo acérrimo de la universidad de aldea. Contrariamente al proceder actual, D. Manuel es el ejemplo paradigmático del hombre persiguiendo un fin vocacional. Comenzó su andadura profesional en Granada, para, de modo rápido, continuar sirviendo a la sociedad en las Provincias Vascongadas, en Navarra, para trasladarse después, ya con una extensa familia, a las Islas Afortunadas y de allí a Zaragoza, donde, en plena madurez profesional y académica, dedicará cuatro décadas de su vida a la universidad y a la sociedad aragonesas.

Repárese en el mérito, rayano en la osadía, de ese continuo peregrinar, con la búsqueda permanente de casa y colegios. Este logro no es solamente personal, sino también conyugal y familiar. Todo sea por alcanzar el máximo rango profesoral y dar satisfacción a una indeleble vocación docente.

Tenía D. Manuel auténtica obsesión por la corrección del lenguaje. Exigía que fuese claro, sencillo y preciso, tanto gramatical como ortográficamente. Sus escritos, científicos, o culturales y de divulgación, se caracterizaban por ser limpios y fluidos, a la vez que elegantes.

No me he caracterizado por mis dulces relaciones con las jerarquías en general y con las académicas en particular. Pese a que fue Decano en dos ocasiones, los rifirrafes correspondientes no determinaron la fractura de nuestra amistad, lo que indudablemente se debió a la bondad de D. Manuel, que, con su gracejo y jovialidad proverbiales, supo soslayar mi rigidez.

Como no podía ser otro modo, la obstetricia y pediatría tenían que confluír en la faceta neonatológica. El Profesor Bueno se incorporó a nuestra Facultad en 1976, cuando ya había iniciado su andadura del nuevo Hospital Clínico, acontecidos en él los primeros partos. Así, entre la planta cuarta y quinta, se estableció, como era natural y lógico, una progresiva y entrañable colaboración que derivó en una gran amistad.

Medio siglo de convivencia diaria deja roces, fricciones y alegrías, pero, sobre todo, ese poso que llamamos amistad. Con qué gracejo, paciencia y generosidad el Profesor Bueno disculpaba los enfados ajenos. Y sin faltar jamás una sonrisa.

Transcurrido no mucho tiempo, incluso en los momentos poco gratos, no vaciló en sacrificar su placentero quehacer, y asumió el Decanato de la Facultad de Medicina, que desempeñó en dos ocasiones diferentes. Con diálogo y gracia superó momentos difíciles. Dada su vocación de servicio a la universidad optó al rectorado, que personalismos e intereses, políticos y personales, evitaron.

No es posible olvidar el cocido de los jueves en “24 quilates”, donde Murillo, Bueno, Bascuas, Carapeto y algunos otros reforzábamos nuestra amistad. Solamente la desgracia, con el inicio de la enfermedad del Maestro Murillo, dio al traste con tan suculenta tertulia, con gentes no de 24, sino de muchos más quilates.

Esta amistad continuó creciendo en esta Real Academia, donde en febrero de 1996, el académico numerario D. Manuel Bueno actuó de padrino del que suscribe acompañándole en su acceso a esta sala.

Cuando con escasa diferencia cronológica nos llegó la fecha de caducidad preestablecida, continuó nuestra fraternal relación. Al obtener D. Manuel la Presidencia de la Real Academia de Medicina, pese a mi animadversión por los cargos directivos, me hizo participar de su primera junta directiva.

Resulta conmovedor para este viejo cavernícola recordar que, cuando en 2013, el Hospital Clínico de San Carlos de la Complutense me otorgó el premio Antonio Gimbernat a la excelencia, inesperadamente, en primera fila, estaba sentado mi Presidente y amigo Manuel Bueno.

Rara vez se podrán reunir en la misma persona mayor número de cualidades nativas y cultivadas con tanta intensidad como en él, donde la alegría de vivir y la entrega a la Universidad, a la Academia y a la familia eran consustanciales a su persona.

Hasta que un hombre muere no sabemos lo que significaba. El Profesor Bueno significaba el amor por y para la Familia, para la Universidad, por y para enseñar. Profesores somos muchos, cada día más. Maestros muy pocos, cada día menos. El Maestro sabe, ama y enseña porque conoce que sólo se aprende de verdad lo que se enseña con amor, con auténtica pasión y dedicación. Hace dos mil años, el hijo de un carpintero judío estableció el mejor sistema de control de calidad: “por sus frutos los conoceréis”, el Maestro Bueno legó un Departamento con un profesorado excepcional: Pérez González, Olivares, Ramos, el malogrado Sarría, otro Bueno, D^a Gloria, y un número notable de discípulos docentes distribuidos por toda la geografía española, y un recuerdo pedagógico inolvidable.

El matrimonio Bueno Lozano logró una extensa familia, nada más y nada menos que seis hijos, y todos galenos, que con independencia de otras virtudes, se caracterizan por la bonhomía inculcada por el binomio Mercedes y Manuel.

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

El Profesor Bueno era un lector infatigable, además de medicina, de literatura, de música, de arte en general. Y los diarios Marca y As eran poco menos que su breviario. Por ello escribió y publicó no sólo acerca de pediatría sino también sobre diferentes facetas del arte en medicina y sobre aspectos generales de la nutrición, y en concreto de la trilogía mediterránea: pan, aceite y vino. Y una trilogía inédita pero que impregnó todo su quehacer: familia, pediatría y Real Madrid.

El Dr. Bueno fue el gran maestro de la convivencia y de la cordialidad, con absoluta normalidad y simpatía. Extraño sujeto que poseía la gran virtud de alegrarse del bien ajeno y de perdonar el mal recibido. Maraón lo definiría como hombre acólico, hombre sin hiel.

D. Manuel, como espécimen humano, tenía sus defectos, incluso graves. Era merengón recalcitrante, y yo colchonero acérrimo. El día 20 de abril de 1989, diez horas después de la catástrofe de San Siro, el Decano de la Facultad de Medicina Profesor Bueno, era investido por el que suscribe con la camiseta rossonera con el número 9 de Van Basten, tras el apabullante 5-0. Manolo, con la sonrisa en los labios, y con algún exabrupto, lanzó sus finos dardos.

Ya en la etapa de Simeone como entrenador atlético, y en vísperas del derbi madrileño, Manolo recibía un pequeño obsequio dedicado por mí, unos dodotis. La crueldad de este pícaro mundo impidió que disfrutase del reciente 0-3 del Calderón. Él estaba seguro de que Dios Padre también era merengón, por lo que estoy convencido que desde el más allá, sentado a la derecha del Padre disfrutaría de dicho partido.

Con el gracejo consustancial a su persona, afirmaba con bética exageración: “la pediatría es lo que me ha dado de comer, yo, de lo que realmente sé, es de fútbol”.

Siempre, los mejores desfilan primero. Tú lo hiciste con rapidez, con pocos días de enfermedad y padecimiento, inesperadamente, y casi sin darnos tiempo a estrechar tu mano y expresarte nuestra gratitud por tu amistad.

Querido Manolo, te deseo que disfrutes de este segundo y definitivo noviazgo con Mercedes.

Finalizaré tomando de otro jienense, bien de cuna o de adopción, unos ajustados versos al caso que nos ocupa:

Así, con tal entender,
todos sentidos humanos
conservados,
dio el alma a
quien se la dio
y aunque la vida perdió
dejándonos harto consuelo
su memoria.

Como diría un toricantano va por Ud. Maestro

Palabras finales **por el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio.**

Excmo. Sr. Delegado del Gobierno
Excmo. Sr. Consejero de Sanidad del Gobierno de Aragón y Académico.
Excmo. Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Zaragoza.
Dignísimas Autoridades
Excmos. e Ilmos. Señora y Señores Académicos
Querida familia Bueno-Lozano
Señoras y Señores:

En esta intervención institucional, como Presidente de la Corporación, recuerdo muy emocionado al Académico de Número, titular del sillón de Pediatría, mi querido Presidente Excmo. Sr. D. Manuel Bueno Sánchez.

Inicio estas palabras finales felicitando a los Académicos que han glosado su figura inolvidable desde diversos ángulos vitales. Bellos discursos, cargados de emoción y afecto, con el rigor y profundidad académicos que hacen justicia a nuestro muy querido amigo y recordado compañero. Muchísimas gracias a los Dres. Ramos, Bascuas y Martínez.

D. Manuel Bueno fue mi Presidente durante cinco años y medio. De la relación académica surgió una profunda amistad en el terreno personal y afectivo.

La vida académica de un Académico de Número comienza oficialmente con su discurso de Ingreso. El Doctor Bueno ingresó en esta Casa el 15 de marzo de 1990 con el excelente discurso titulado: “Transformaciones de la Pediatría en los últimos veinticinco años” en el se recogieron sus valiosas experiencias en la pediatría. Le contestó el Excmo. Sr. D. Narciso Murillo Ferrol. Leyó el discurso Inaugural del año 2000, titulado “Bioética y Pediatría”. Su vida académica duró 26 años, hasta el momento de su fallecimiento el pasado 11 de junio.

Fue un Académico y Presidente ejemplar, y lo digo con datos como a mi me gusta. Asistió a la mayor parte de las sesiones científicas. El 21 diciembre de 2010 fue elegido Presidente de esta Corporación, siendo reelegido el 19 de diciembre de 2014. En su calidad de Presidente, presidió 6 Sesiones Inaugurales, 4 Sesiones Necrológicas, 8 Sesiones de Recepción, 66 Sesiones Científicas, 20 Sesiones Plenarias entre ordinarias y extraordinarias y 99 Juntas Directivas. Y son datos a la baja, ya que aquí no están contadas las reuniones que manteníamos Presidente y Secretario cada semana. Mis compañeros académicos comprenden muy bien lo que suponen estas cifras de esfuerzo y de dedicación. Él estableció una especial atención a la dinamización institucional, asumió el reto de la financiación como una prioridad absoluta e inició la colaboración con la Clínica Montpellier y el Grupo ASISA.

De todos los Presidentes he aprendido. Mi reconocimiento y agradecimiento por las enseñanzas de D. Manuel Bueno, el constante estímulo y el gran apoyo que recibí a lo largo de mi vida académica y, particularmente, siendo su Secretario General.

Muchos recuerdos me vienen en este momento de nuestras vivencias compartidas. Quiero resaltar unas breves pinceladas de sus tres pasiones: pasión por la familia y por los amigos, pasión por la Universidad y por la pediatría y pasión por un equipo deportivo.

Conoció en Granada la que sería su esposa, su querida y recordada Mercedes; y de ese proyecto vital, surgió una familia numerosa de seis hijos, todos médicos. Me recordaba muy frecuentemente con cualquier tema, casi a diario, a su querida esposa, a la que amaba profundamente y la consideraba el pilar de su familia.

El árbol de la vida le permitió disfrutar de sus 12 nietos, a los que quería y seguía la trayectoria de cada uno de ellos. Uno de sus recuerdos mas agradables fue un crucero que realizó con sus hijos y nietos, y el abuelo enseñaba orgulloso una fotografía de 24 miembros equipados con la camiseta de un equipo de fútbol que había acabado de ganar el Campeonato Mundial, luciendo la estrella que acreditaba dicho título.

La otra pasión conjunta fue la Universidad y la Pediatría. El Dr. Bueno se incorporó como Catedrático de Pediatría a la Universidad de Zaragoza y al Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Llegó a su tierra universitaria prometida, donde triunfó plenamente. Creó una Escuela de Pediatría, verdadero maestro de su especialidad, de la que han surgido, 9 Catedráticos de Universidad, 11 Profesores titulares y muchos especialistas repartidos por toda geografía española.

Y pasión por un equipo deportivo. Su equipo era el Real Madrid, no había día que nos viésemos y no me hablara del mismo. Él se definía como homozigoto del Real Madrid, y disfrutaba con las victorias de su equipo del alma desde la infancia. Era gran entendido de fútbol. A mi me recordaba que yo sabía mucho de la Academia de Medicina pero no sabía de fútbol. Y posiblemente tenía razón. Presumía de todos los éxitos deportivos del Real Madrid, incluso los amistosos. En su vida disfrutó de 32 campeonatos de Liga de futbol española y de 11 Copas de Europa. Su última alegría deportiva, la recibí pocos días antes de su fallecimiento con la undécima Copa de Europa, el 28 de mayo de 2016.

Estamos en este hermoso Salón en una Solemne Sesión en la que esta Real Academia tiene expuesta su galería de hombres ilustres. Cuelgan de estas paredes el retrato de los prohombres que alcanzaron la confianza de los compañeros para ocupar la presidencia. Me complace anunciar que he encargado el retrato a un gran pintor y excelente pediatra, el Dr. D. Antonio de Pedro, al que agradezco que aceptara este encargo de la Corporación para que podamos completar esta galería donde se mantiene el recuerdo de sus grandes nombres.

Querida familia, me vais a permitir que recite una bella estrofa de poema “Alma ausente” de García Lorca

*Tardará mucho tiempo en nacer, si es que nace,
Un andaluz tan claro, tan rico en aventura.*

*Yo canto con elegancia con palabras que gimen
Y recuerdo una brisa triste por los olivos.*

El Dr. Bueno quiso descansar para siempre en esta querida tierra aragonesa junto a su esposa Mercedes. Desde la otra orilla del río de la vida y estoy convencido, rodeado de olivos, árbol símbolo de la paz y la inmortalidad, velan por sus hijos y sus nietos.

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Queridos hijos Manolo, Gloria, Antonio, Javier, Mercedes, Olga e hijos políticos, nietos y familia, transmito nuestro cariño y nuestro mas sentido pésame en nombre de la Real Academia de Medicina de Zaragoza y en el mío propio.

En estos momentos tristes para la familia y para la Corporación, me gustaría transmitir un mensaje de esperanza. Decía Cicerón: La vida de los muertos está en la memoria de los vivos.

Guardaremos para siempre, en nuestra memoria, al Dr. D. Manuel Bueno Sánchez como ejemplo de Académico y Presidente.

Descansa en paz, querido amigo.

He dicho.

SOLEMNE SESIÓN DE RECEPCIÓN
DEL DÍA 16 DE MARZO DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

MTBVAC,
UNA NUEVA VACUNA CONTRA LA TUBERCULOSIS:
DEL LABORATORIO,
A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PAÍSES ENDÉMICOS

POR EL ACADÉMICO ELECTO
ILMO. SR. DR. D. CARLOS MARTÍN MONTAÑÉS

DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO
DEL ACADÉMICO DE NÚMERO
EXCMO. SR. D. FERNANDO SOLSONA MOTREL

*Publicado en tomo aparte.

SESIÓN CIENTÍFICA CONJUNTA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y AULA MONTPELLIER
DEL DÍA 30 DE MARZO DE 2017

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

LA BIOPSIA LÍQUIDA

EXCMO. SR. D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO GARCÍA
VICEPRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

BIENVENIDA POR EL

EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO
ACADÉMICO DE NÚMERO

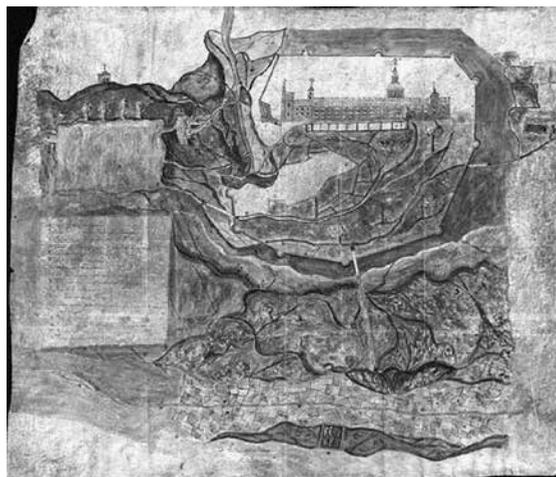
SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 6 DE ABRIL DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

MEDICINA Y BOTICA
DE LOS MONJES DEL MONASTERIO DE PIEDRA.
APROXIMACIÓN HISTÓRICA Y ARTÍSTICA

POR LA
DRA. D^a PILAR BOSQUED LACAMBRA
ACADÉMICA CORRESPONDIENTE.
DOCTORA EN HISTORIA DEL ARTE Y PAISAJISTA

**MEDICINA Y BOTICA DE LOS MONJES DEL MONASTERIO DE PIEDRA.
APROXIMACIÓN HISTÓRICA Y ARTÍSTICA
(SIGLOS XVIII Y XIX)**



*Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Archivo Histórico Nacional.
CONSEJOS, MPD. 2624.*

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,
Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos,
Queridos familiares y amigos,
Señoras y Señores.

En primer lugar, deseo agradecer a la Real Academia de Medicina de Zaragoza, y en especial a su Excelentísimo Señor Presidente, por la oportunidad que me han dado para presentar esta aproximación histórica y artística sobre un tema tan específico en un conjunto monumental tan conocido y visitado. Está realizada con la intención de intentar saber qué es lo que ocurrió con su enfermería y botica en los últimos años de existencia del monasterio y tras la exclaustación definitiva de 1835¹.

¹ El presente texto es la versión original del trabajo, del que se ofreció una adaptación resumida con mayor número de imágenes que se proyectaron en la Sesión científica que tuvo lugar en el Salón de Sesiones de la Real Academia de Medicina de Zaragoza el 6 de abril de 2017. Abordo el tema como una pequeña contribución a la historia zaragozana de estas dos profesiones, médica y farmacéutica, a las que me siento unida por diversas razones.

Para el presente trabajo se ha tenido como base los documentos de los siglos XVIII y XIX que se localizan en el Archivo Histórico Nacional en Madrid² sobre el Monasterio de Piedra, donde se han leído los documentos que tratan sobre las cuentas, aunque en lo que concierne a la época que aquí se estudia no se conservan las cuentas de todos los años³, y las de los últimos años son poco precisas⁴.

Se complementa con la consulta de otros papeles y firmas de AHN y documentos de otros archivos y soportes, tanto artísticos como históricos⁵. En relación al tema de la historia sanitaria relacionada con el Monasterio de Piedra, Concepción de la Fuente⁶ y Luis Barbastro Gil⁷ aportaron datos al respecto, mientras que el Excelentísimo Sr. Académico Fernando Solsona ha abordado determinados aspectos históricos relacionados con la medicina y la comarca⁸.

La bibliografía consultada se indica a pie de página.

En el año 1850 Pascual Gayangos fue elegido por la Real Academia de Historia, de la que era académico⁹, “para reconocer y calificar documentos históricos por diversas provincias”, entre ellas la de Zaragoza. Se sabía que en el monasterio de Piedra existían “hacinados gran número de pergaminos y antiguos apreciables documentos correspondientes todos al archivo de aquel monasterio”, que estaban bajo la buena fe de los señores Muntadas. Se refirió Gayangos en su escrito a Jaime y hermanos, a quienes “de ningún modo ni por ningún título” les correspondía la propiedad de esos documentos¹⁰. Estos libros habían sido trasladados a Zaragoza, donde Pascual Gayangos los localizó y los transportó y entregó en Madrid¹¹.

2 Archivo Histórico Nacional de Madrid, en adelante AHN.

3 Como ha quedado indicado, la mayoría de los documentos utilizados en este trabajo proceden del AHN. No se volverá a citar. No están las cuentas de los años 1709 a 1739, 1769 a 1791, 1792 a 1797 y las lógicas faltas debidas a la ausencia forzada de los monjes del lugar. Las cuentas las preparaba el cillerero y las sometía a la aprobación de la comunidad. Se supone que los documentos consultados son fieles a la realidad.

4 La mayoría de las cuentas estaban confeccionadas de 14 de septiembre a 14 de septiembre del año siguiente, por lo que se consignan las fechas de ese modo, es decir, con dos años separados por guión.

5 Las referencias específicas a Calatayud proceden del Archivo Municipal de Calatayud. También proceden del Archivo de la Diputación Provincial de Zaragoza y del Archivo Histórico Provincial de Zaragoza. No se volverán a citar.

6 Ver al respecto: Fuente Cobos, Concepción de la: “El Monasterio de Santa María de Piedra”. En: *El Cister: órdenes religiosas zaragozanas*. Zaragoza, 1987, pp. 141-164; *La vida económica del Monasterio de Piedra en la primera mitad del siglo XIV*. Tomo I. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Geografía e Historia. Departamento de Historia Medieval. Madrid, 1993; *Libro de apeos del Monasterio de Piedra (1344). Libro de cuentas de la Bolsería del Monasterio de Piedra (1307-1348)*. Zaragoza, 2001.

7 Barbastro Gil, Luis: *El Monasterio de Piedra (1194-1836). Ayer y hoy de la abadía cisterciense*. Alicante, 2000; *El Monasterio de Piedra. Historia y paisaje turístico*. Zaragoza, 2005.

8 Solsona Motrel, Fernando: *Balnearios aragoneses. Pasado, presente y futuro*. Zaragoza, 1992; *Los Balnearios de Aragón*. CAH100 n° 37. Zaragoza, 1999.

9 Fue Académico de número de la Real Academia de la Historia desde el 5 de marzo de 1847. En: <http://www.rah.es/la-academia/academicos/academicos-numerarios/g-indice-alfabetico-de-academicos-numerarios/> [última consulta, abril 2017]

10 Álvarez Ramos, Miguel Ángel; Álvarez Millán, Cristina: *Los viajes literarios de Pascual de Gayangos (1850-1857) y el origen de la archivística moderna española*. Estudios árabes e islámicos: monografías, 12. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid, 2007, pp. 255, 337-338.

11 Ver al respecto la historia del Archivo Histórico Nacional en su página web: <http://www.mecd.gob.es/cultura-mecd/areas-cultura/archivos/mc/archivos/abn/presentacion/historia.html>. [última consulta, abril 2017]

Esta observación de Gayangos vinculaba los documentos del Monasterio de Piedra a los Muntadas, familia de origen catalán procedente de Igualada, quienes después de la exclaustración de 1835 y de que salieran en subasta pública la venta y arriendo de las fincas y edificios del Monasterio de Piedra, compraron, al parecer, algunas de esas propiedades.

Tenemos constancia de la presencia de los hermanos Jaime y Pablo Muntadas en la ciudad de Zaragoza desde esas mismas fechas. Jaime se casó en Zaragoza dos veces. De la primera mujer enviudó pronto y heredó un notable número de propiedades. Con la segunda tuvo dos hijos. Fue alcalde de Zaragoza¹², y adquirió en pública subasta la finca de Cocos, una de las propiedades del Monasterio de Piedra a orillas del río Piedra, entre los municipios de Carenas y Nuévalos.

Por su parte, Pablo se casó dos veces. Con la primera mujer tuvo un hijo, J. Federico, nacido en Barcelona en 1826. Pablo Muntadas, quien tuvo intereses comerciales, fabriles y propiedades en Barcelona, Zaragoza, Calatayud e Igualada, adquirió al parecer algunos de los edificios y propiedades del Monasterio de Piedra y dejó, en herencia a su hijo Federico las propiedades que tenía en Aragón, pero sin especificar cuáles eran, algunas de las cuales se inscribieron años después en el registro¹³.

Federico Muntadas comenzó sus estudios en Barcelona y se trasladó desde esa ciudad a Madrid, donde se licenció en Letras y se doctoró en Jurisprudencia. Uno de los profesores de Federico en Madrid fue, precisamente, Gayangos, lo que quizá justificaría el “rescate” de los documentos referidos.

J. Federico fue escritor, faceta en la que destacó por su guía sobre Piedra, publicada bajo seudónimo de Leandro Jornet¹⁴, y por su libro *Vida y hechos de Gil Pérez de Marchamalo*¹⁵. Fue algunos años político por los distritos de Igualada, Valls y Mataró. Se casó en Zaragoza con su prima hermana María del Carmen Muntadas Mariñosa, hija de su tío Jaime. Tuvieron tres hijos, que heredaron las propiedades. En 1933 se constituyó la sociedad anónima *Monasterio de Piedra S.A.*, que solucionó ciertos conflictos económicos, financieros y familiares. La Sociedad continúa la explotación turística, recreativa y hotelera del monasterio de Piedra.

El Monasterio de Piedra fue una fundación cisterciense situada en el término municipal de Nuévalos, a unos tres kilómetros de dicha población, y junto al río Piedra del que recibe su nombre. Está ubicado en una hondonada, rodeado en parte por sus murallas, que quedan integradas en el paisaje, y en parte por acantilados rocosos y el río Piedra, que discurre a los pies de sus principales edificios. A mediados del siglo XIX las zonas próximas al cenobio se transformaron en un jardín romántico, pintoresco y sublime. Las declaraciones protectoras aplicadas al Monasterio de Piedra han sido actualizadas de acuerdo con la Ley del Patrimonio Cultural Aragonés, por lo que ha sido declarado como Bien de Interés Cultural en su categoría de Monumento y como Jardín histórico, el primero de Aragón¹⁶.

Durante los más de siete siglos de su historia monacal y hasta 1835, cuando los monjes tuvieron que abandonar definitivamente el monasterio, se levantaron varias edificaciones en su espacio situado intramuros.

12 Desde finales de 1856 a principios de 1858.

13 Esta práctica resultaba frecuente en la época.

14 Jornet, Leandro: *El Monasterio de Piedra. Su historia. Valles, cascadas y grutas. Leyendas monásticas*. Madrid, imprenta y estereotipia de M. Rivadeneyra, s.f. [1871?]

15 Muntadas, Juan Federico: *Vida y hechos de Gil Pérez de Marchamalo*. 2 tomos. Madrid, imprenta y estereotipia de M. Rivadeneyra, 1866.

16 Publicadas las declaraciones en los Boletines Oficiales de Aragón.

Algunos de esos edificios habían desaparecido y poco se sabía de su historia, que apenas había trascendido. Entre ellos, la botica y la enfermería. Siempre que se preguntaba sobre dónde estuvieron se recibía una lacónica contestación y una variada exposición de escuetas respuestas que resaltaban la ignorancia acerca del asunto.

Conviene advertir que a lo largo de su historia, tanto la botica como la enfermería de Piedra estuvieron ubicadas en diversos lugares, dependencias y edificios, todos ellos dentro del recinto amurallado, tal y como observaba la *Regla de San Benito*, donde se dice que el monasterio cisterciense se debía edificar de manera que “todo lo necesario este dentro [...] el agua, el molino, el huerto y todas las artes diversas se ejercite dentro del monasterio porque los monjes no tengan necesidad de yr fuera”¹⁷.

La condición de retiro en la que se situaba el cenobio provocaba que la vida no monástica fuera muy activa ya que en ella encontraban alojamiento los viajeros y transeúntes en su paso por la zona y los fieles que acudían para la oración y el retiro espiritual. En Piedra nunca faltaron huéspedes, viajeros, gentes de paso, trabajadores, peones y obreros con sus familiares, pobres, acogidos... A ello habría que añadir, lógicamente, la propia comunidad de monjes. Todos ellos debían ser atendidos no sólo en lo espiritual, sino que también en lo material y en lo sanitario.

La explicación inicial sobre la presencia de la botica y la enfermería en los monasterios cistercienses la encontramos en la *Regla de San Benito* donde se decía que “ante todo, y sobre todo, se debe tener cuidado de los enfermos, sirviendoles con tanta diligencia, como si fuera al mismo Cristo en persona [...]”.

También la *Regla* nos proporciona el lugar donde debían estar los enfermos, para los cuales se les debía destinar “una pieza, ó quadra separada, y un Enfermero diligente, solícito, y temeroso de Dios”. De este modo sitúa la enfermería de manera separada a las demás dependencias y atendida por un enfermero.

De la primera enfermería monacal no tenemos referencias ciertas por el momento y, además, no es tema que se trate en esta ocasión.

Respecto al funcionamiento de la enfermería y la vida de los enfermos, decía la Regla que se les debía conceder “a los enfermos el uso de baños siempre que convenga” y que a los enfermos y muy debilitados se les debía permitir “comer carne, para que se recobren: pero todos se abstendrán de ella, como antes, en mejorando”. El Abad debía vigilar estrechamente que “los Mayordomos y enfermeros no traten con negligencia a los enfermos, porque a él se le imputarán las faltas que hicieren sus Ministros”.

De este modo, quedaba claro que la enfermería debía ocupar y estar dispuesta en una habitación separada del dormitorio y cerca de los baños, ya que por salubridad, higiene, comodidad y cuestiones prácticas, tenía que estar cerca de un lugar con agua corriente.

En el Monasterio de Piedra el agua se llevaba desde un lugar elevado en el terreno a través de conductos y acequias, tanto subterráneas, como cubiertas y descubiertas, con agua desviada del río Piedra desde la zona de los Argadiles, como puede verse en el dibujo del AHN que se incluye en la primera página .

El esquema tipo de un monasterio clásico cisterciense se puede ver en el plano que Agustí Altisent incluyó en su publicación¹⁸ en el que se aprecia las similitudes que guarda con el de

17 *La Regla y vida de Sant Benito en romance y en latín*. Valencia, 1543. No se volverá a citar.

18 Altisent, Agustí: *Història de Poblet*. Impremta Monàstica.- Abadía de Poblet, 1974, pp. 154-155. También en:

probable ubicación de la enfermería en Piedra, cuyo plano es similar a Poblet en términos generales, debía situarse también detrás de la sala capitular, como iremos viendo a lo largo de este estudio.

Vicente de la Fuente, individuo de número de la Real Academia de la Historia, doctor en Teología y Jurisprudencia y Catedrático de Disciplina Eclesiástica en la Universidad Central de Madrid, escribió en su magna obra *España Sagrada* que Finestres indicó que Hernando de Aragón “quiso ser novicio dos años antes” para favorecer con sus rentas a Piedra, y que fabricó, entre otras cosas, “la mitad del dormitorio antiguo, que después quedó absorbido, á mediados del siglo pasado, [siglo XVIII] en la anchísima escalera que se construyó de tan vasta y dilatadas proporciones que quizá no hubiera ninguna tan espaciosa en España, aunque no correspondía el ornato á su descomunal anchura y extensión” y que allí quedó el aldabón con que se llamaba a los monjes cuando alguno estaba a punto de morir, en recuerdo de los golpes con que San Benito avisaba a los moribundos, a cuyo pie se leían unos versos en latín²⁰.

Valentín Carderera (1796-1880), académico de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando de Madrid, pintor, arqueólogo, historiador y coleccionista, que formó parte de la Comisión de Monumentos de la mencionada Academia y que trabajó al amparo de los Duques de Villahermosa, también se fijó en el aldabón, y escribió entre sus notas y entre paréntesis, que “hoy está en la pared”²¹. Esto indica que el aldabón se trasladó desde la escalera a la pared, probablemente por obras en la escalera. No se conservan ni la inscripción latina ni el aldabón, desaparecidos en algún momento.

La entrada al antiguo cementerio se hacía cerca de la actual puerta de acceso para la visita al monumento.



Escalera principal del Monasterio de Piedra, marzo 2017. Fot. autora.

20 Fuente, Vicente de la: *España Sagrada, continuada por la Real Academia de la Historia*. Tomo L. Madrid. 1866, pp. 260-261. Carderera escribió: *Hic cum quis mórítur ad me currendo venítur/ Et me clangente, turbatum corda repente./ Signa fero mortís, et sum pranuntia luctus./ Iam cur hic teneon , vos scíre reor.*

21 Agradezco muy sinceramente a M. P. Carderera la consulta de los documentos originales de Carderera que conserva y su utilización para su publicación. Ver: Bosqued Lacambra, Pilar: *Valentín Carderera en el Monasterio de Piedra*. (Texto inédito. Próxima publicación) y *Valentín Carderera en Calatayud* (Texto inédito. Próxima publicación). Todos los datos sobre Carderera proceden de esos textos. No se volverá a citar.

No fue el nieto de Fernando el Católico el único que favoreció a los enfermos del Monasterio de Piedra. Entre los donantes destaca, José Bernardo Blanco y Teresa Liñán, además de otros. Blanco otorgó testamento en el año 1677 siendo novicio. Dejó la renta de su universal herencia para el ornato y culto de la Iglesia y sacristía, para la asistencia de los religiosos enfermos y para el aumento y conservación de la librería y del archivo, estableciendo un turno en el que asignaba cada año para un fin, por lo que el tercer año debía ser “para alajar la enfermería y prevenir el mayor alivio y regalo de los enfermos”, estipulando que una vez cumplidos los turnos de cuatro años, debía volver a correr el turno en el mismo orden. Es decir, que cada cuatro años se debía destinar el dinero de su violario, o Pío legado, para la enfermería.

En las cuentas consultadas en el AHN aparecen consignados muchos conceptos diversos, entre ellos los pagos al médico o al cirujano y, en ocasiones, también al boticario. Si el médico se dedicaba al cuidado de los enfermos, al cirujano se le asignaban las entonces importantísimas tareas de tonsura y barbería. El médico y el cirujano, estrechamente relacionados en la época, estaban incluidos entre los gastos ordinarios, aunque en ocasiones también había anotados los gastos a los médicos extraordinarios, gastos extraordinarios, se entiende. Las cuentas de enfermería y barbería aparecen unidas bajo un simple enunciado escrito como “Barbería y Enfermería”.

En Piedra hubo durante el tiempo que ahora analizamos varios médicos, cirujanos, boticarios, mancebos de botica, enfermeros, criados de botica y criados de enfermería. Resulta curioso constatar que a los médicos, tanto a los extraordinarios como a los ordinarios, se les pagaba en ocasiones con cebada, probablemente para las caballerías utilizadas en el camino.

Muchos de sus nombres no aparecen, sino que se designaba simplemente el concepto de “dí al médico...”, o “pagué al médico” de tal sitio, o también “al médico del monasterio”. En cualquier caso, se deduce que el monasterio tenía un médico pero que venían otros médicos de la comarca, puesto que también se reseñan médicos extraordinarios, quienes vivían por lo general en los pueblos de los alrededores y a los que se llamaba para ocasiones concretas o en casos en los que el médico del monasterio no estuviera. Se ha localizado la relación de médicos que procedían de los pueblos de Munébrega, Ateca, Milmarcos, Cucalón, Nuévalos, Maranchón, Calatayud, Aniñón, Castejón, Monterde e Ibdes. La mayoría de ellos están en la actual comarca de Calatayud.



Detalle de un plano turístico contemporáneo de la comarca de Calatayud con el Monasterio de Piedra y pueblos de sus alrededores.

Asimismo aparecen los nombres de los criados de enfermería. El que estuvo más años fue Pedro Luna, aunque también destacaré al cirujano de Nuévalos, Ignacio Ibáñez, a fray Malaquías o a algunos enfermeros seculares.

En ocasiones se anotaba entre los gastos extraordinarios los hábitos de los monjes enfermeros, los cuales, se supone, precisaban hábitos de manera más habitual que el resto de los monjes, quienes debían esperar el turno para el cambio de los mismos. Los gastos de ropas y vesticiones estaban cuidadosamente anotados y regulados.

Entre los cirujanos, constan los de Nuévalos, el de Olves, el de Monterde, el de Maluenda, el de Ibdes y otros, tanto cirujanos como mancebos cirujanos²².

Los gastos asignados a la barbería y enfermería fueron anuales, importantes y diversos, incluidos los específicos para la barbería: jabón para las rasuras y para la barbería, escobas, navajas, tijeras, navajas de afeitar, paños para afeitar, varas de lino para los paños de la barbería, por coser paños y traseras del cáñamo con hilo, componer bacías, tinajas grandes para el agua de la enfermería, enfriadores medianos, orinales, pero también se pagaron las sangrías, lancetas, ventosas, por componer lancetas y navajas, estuche para tener navajas el cirujano, muela para afeitar navajas, por lavar los paños de afeitar y la ropa, amolar lancetas, por afilar navajas, también por un libro de Medicina para el enfermero entre las cuentas de 1743-1744, aunque no dice cuál. Algunos años los gastos se relacionan solo de manera general, “importa el gasto de enfermería como consta en mi manual...”, manual del que nada sabemos.

Esto mismo sucedía con la botica, aunque los datos al respecto son mucho más confusos y escasos. Aparecen nombres de boticarios, entre ellos Miguel Celaya, Joaquín Molinar, Luís Mendoza (padre que administraba la botica), Agustín Artieda (boticario en Calatayud), Jaime Ruiz o Fr. Juan Juste. En las cuentas de 1698-1700 se pagó al boticario de Calatayud, Miguel Celaya, por las medicinas que dio al Abad y por las visitas que le hizo. Se reseñan varios nombres de mancebos o criados boticarios, entre los que figura Vicente Blancas, el cual estuvo varios años²³.

Respecto al edificio de la enfermería en este período de tiempo del que ahora se trata, las cuentas consultadas nos indican que a principios del siglo XVIII se hicieron obras en la enfermería de Piedra. Así, entre los años 1700 a 1702 se anotaron los gastos pagados a un tal Pempinela por pintar la media naranja de la enfermería, entiéndase la cúpula, de la enfermería. Esta cúpula se decoró en color, pues se pagaron los colores²⁴. También se pagaron en enero de 1703 al herrero de Nuévalos por hacer las barras de la media naranja de la enfermería y en febrero, de nuevo a Pempinela, lo que se le debía por la pintura de los cuatro lienzos de la enfermería alta, fecha en la que debió acabar su tarea. Colocaron barandillas y una bola de *azofar*²⁵ en el chapitel, lo que distinguiría al exterior la enfermería, rematada por una bola.

Entre los pagos figura asimismo en 1703 el de una nueva cerraja para la enfermería, y a principios de 1704 los de ocho cerrajas con picaportes y llaves para la enfermería, y en agosto de ese mismo año por tornear los balaustres de la puerta de la capilla de la enfermería. Datos todos ellos importantes y por los que se deduce que la enfermería tenía capilla propia, así como que entre 1703 y 1704 la enfermería debía estar ya lista.

Concuerdar esta nueva enfermería con la adquisición de nuevos orinales, varias ventosas y un enfriador entre abril y mayo de 1703. Además, entre las cuentas de 1704-1705 se anotó que se

22 La relación de los nombres de médicos, cirujanos y mancebos cirujanos localizados en las cuentas del AHN y en el período que se estudia en este trabajo se incluyen en el apéndice situado al final del texto.

23 La relación de los nombres de boticarios y mancebos de boticarios localizados en las cuentas del AHN consultadas para este trabajo se incluyen en el apéndice al final del texto.

24 En el Monasterio de Piedra perduran pinturas de color en algunas paredes y techos.

25 Según el diccionario de la Real Academia, *azofar* es nombre árabe que denomina al latón.

habían “gastado en las fábricas del Dormitorio [...] en la enfermería, librería [...]”, lo que resulta bien explícito al respecto.

La enfermería debía de tener anejo a la misma un corral propio, pues se anotaron en varias ocasiones que se recibían huevos extraordinarios procedentes del corral de la enfermería. Como hemos visto, a los enfermos se les debía dar de comer carne, por lo que resultaría probable que parte de esa carne procediera de las gallinas y pollos de ese *corral*²⁶.

En las cuentas de 1706-1707 se reflejó que durante dos meses estuvieron los soldados en el monasterio de Piedra, donde dejaron huella de su prolongada estancia no sólo entre la cosecha de judías del huerto, que arrasaron, sino también en el vino que consumieron, en la cebada utilizada para las caballerías, y en los edificios de los alrededores, como en la granja de Cocos, en Somed o en la ermita de Nuestra Señora de la Virgen de la Blanca, cuyas cerraduras tuvieron que ser repuestas. Los monjes hubieron de soportar muchos gastos producidos por esa visita y estancia.



Izquierda: detalle de la ermita en el plano del AHN. Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Archivo Histórico Nacional. CONSEJOS, MPD. 2624. Derecha: ermita de Nuestra Señora de la Virgen de la Blanca, marzo 2018. Fot. autora.

En 1742-1743 se ultimó una provisional del Real Acuerdo sobre la unión de Médico y Botecario con Monterde. Barbastro indicó en su publicación que el concejo de Monterde y el Monasterio de Piedra mantuvieron varios conflictos, entre ellos el de la conducción de médico y botica, pero que “eran al menos otros ocho pueblos los que tenían concertado este servicio. Se trata de Nuévalos, Abanto, Carenas, Munébrega, La Vilueña, Ibdes, Jaraba y Cimballa”. Importante es la reflexión de Barbastro cuando escribe que “el monopolio de la botica en varios pueblos suponía, como vimos, una nueva aportación económica en especie y dinero”²⁷.

Según vemos, los monjes establecieron acuerdos en varios pueblos, todos ellos quedaban situados a una hora u hora y media de camino, quizá algo más. El radio de acción en la atención sanitaria que se originaba desde Piedra quedaba supeditado a varias poblaciones, entre las que destacaban Ibdes, Carenas y Monterde.

Los caminos se recorrían entonces, por lo común, en caballerías y a pie. En algunos planos antiguos se puede observar que había varios y diversos caminos y sendas, unos más largos que otros, probablemente debido a la dificultad de lo accidentado del terreno y a la necesidad de recorrerlos con mayor o menor urgencia, a pie o montado, acompañado de caballerías o no. Los

²⁶ Resulta curioso el dato que se aporta en los años 1703-1704 cuando se da cuenta de haber pagado por un gallo para las gallinas del monasterio por haber comido la zorra el otro que tenían.

²⁷ Barbastro Gil, Luis: *op. cit.*, pp. 52-53, 125.

caminos principales y más transitados eran los que conducían a Monterde, a Nuévalos (uno alto y otro bajo junto al río), y a Ibdes. Desde Nuévalos, el camino que llevaba a Carenas, Cocos, Munébrega, Alhama de Aragón y Calatayud. Por la otra parte, en sentido contrario y río arriba, el que conducía a Cimballa y hacía Molina de Aragón y la provincia de Guadalajara.

El asunto del convenio sanitario con Monterde resulta bien interesante. En el año 1782, reunidos en la Sala Capitular que está en el Claustro bajo, por una parte el prior del monasterio de Piedra, un monje y la comunidad, y de otra parte el alcalde de Monterde, dijeron que durante muchos años habían estado unidos con acuerdos y conformidad de manera que tuvieron un médico compartido que visitaba las enfermedades, lo que resultaba satisfactorio para ambas partes, tanto por la mejora de salario como de conducta que teniendo por separado, lo mismo que sucedía con la Botica. Dijeron que este convenio lo habían ajustado en junio de 1742 y que durante ese tiempo habían llevado el convenio hasta 1772, cuando quedaron separadas las dos partes en el médico y botica que cada uno eligieron, pero que por ello habían experimentado perjuicios, inconvenientes y menoscabo y que para evitarlos habían convenido volver a unirse y hacer un solo cuerpo para servirse de médico y botecario. Ajustaron y otorgaron acuerdo por otros 30 años [¿hasta 1812?].



Sala Capitular y claustro del Monasterio de Piedra, abril 2017. Fot. autora.

El convenio quedó establecido de manera que el monasterio hacía la elección del médico, por lo que Monterde declaró despedidos a los médicos Juan Torres y Joaquín Martín. Siempre que se trajera el médico desde el monasterio hasta Monterde, debía Monterde contribuir por el coste y conducción para la familia y muebles del médico.

El médico debía socorrer y pernoctar donde hubiera mayor riesgo y necesidad. El Real Monasterio y su boticario debían dar a Monterde todas las medicinas químicas y galénicas, incluido el mercurio, excepto para el humor gálico y la mano airada, así como todas las medicinas para las caballerías y ganado vacuno. El boticario del monasterio debía dar todas las medicinas y Monterde daría varios cahíces de trigo morcacho limpio, mientras que recibiría de Piedra 80 libras jaquesas. Esto mismo se aplicaba a la botica. El acuerdo fue establecido reunidos todos los vecinos de Monterde, exceptuando los ausentes y enfermos, y ajustaron la concordia y acuerdo en 1873.

Barbastro indicó acertadamente que la sanidad de la zona “dependía del monasterio” y que también se estableció concordia con el pueblo de Carenas por el que el médico debía pernoctar en Carenas y visitar el monasterio, servicio por el que los monjes pagaban 64 libras al año, mientras que los de Carenas entregaban 60. Piedra “proporcionaba el médico, el cirujano y el albéitar”, mientras que Carenas debía pagar “al Monasterio el 24 de septiembre 44 libras jaquesas y las recetas”²⁸.

En el año 1759-1760 se anotaron entre los gastos extraordinarios la compra de unos vidrios para la enfermería, gastos que se repitieron en las cuentas de 1804-1805. También en las de 1827-1828, cuando se anotaron que se habían comprado para las vidrieras del cuarto de rasurar seis cristales y dos vidrios.

En 1763-1764 se escribió que a las gallinas de la enfermería se les dio de comer cañamones procedentes de la distribución de la colecta general de cañamones. Uno de los cultivos más apreciados en la época y en toda la comarca de Calatayud era el del cáñamo, cuya calidad estaba muy reconocida.

El pintor Carlos de Haes (1826-1898) y su discípulo Jaume Morera (1854-1927) dibujaron algunos de los gallineros²⁹, ciertamente muy importantes para la economía y la alimentación de los monjes. La presencia de los gallineros y corrales en Piedra quedó perpetuada hasta la segunda mitad del siglo XX.

El monasterio atendía a pobres, necesitados o enfermos que llegaban a su puerta. Según se observa en las cuentas, en el año 1763 la cosecha de granos fue muy corta en toda esa tierra y los habitantes llegaron “a extrema necesidad por no hallarse el trigo a ningún precio”. Por este motivo, los pobres acudieron desde la primavera a la portería del monasterio en un número elevadísimo, indicando que algunos meses vinieron diariamente 400 y que otros días pasaron de 500 habiéndolos socorrido en los dos años con la caridad y puntualidad acostumbrada en el monasterio de Piedra.

A este respecto, en el año 1786 el abad de Piedra, Fr. Jacinto Latorre, escribió al director de la Real Sociedad Económica [Aragonesa] de Amigos del País de Zaragoza en respuesta a la solicitud que le había hecho de que la limosna que se repartía en la portería se aplicara a algún establecimiento para la enseñanza de niños pobres. Argumentó el abad que las rentas no daban más que para sufragar la manutención de la comunidad y que la única limosna que se repartía (exceptuando las privadas que se daban con certificaciones de los curas) eran las sobras de la comida, cocidas con algunas hierbas de la huerta y un poco de pan que se distribuían diariamente a los pasajeros y pobres de la vecindad, instruyéndoles previamente un monje que hay destinado para ello en la Doctrina Cristiana y el santo temor de Dios³⁰.

28 Barbastro Gil, Luis: *op. cit.*, p.62.

29 Ver: Bosqued Lacambra, Pilar: *Carlos de Haes en Aragón y en el Monasterio de Piedra. Estudio del paisaje de antaño y actual*. En: “ACADEMIA”. Boletín de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando. Primer y segundo semestres de 2012-2013, números 114-115, pp. 119-139; Pradilla, Espalter, Muñoz Degraín, Morera y Comas en *el Monasterio de Piedra y alrededores. Obras relacionadas con el tema*. Revista Ars&Renovatio n°5, 2107, pp. 99-145.

30 Archivo de la Real Sociedad Económica Aragonesa de Amigos del País. Agradezco muy sinceramente a la mencionada sociedad las facilidades otorgadas para la consulta.



Fachada del Monasterio de Piedra, marzo 2018. Fot. autora.

Como ya se ha indicado, en el AHN existe un pergamino pintado³¹, sin fecha, que es el que ilustra la primera página de este estudio, que está acompañado de un certificado firmado en Calatayud el 10 de agosto de 1775 por los maestros de obras Francisco Bonilla y Juan Cristóbal Sarrate, peritos nombrados por los terratenientes de la vega del río Ortiz, término de la villa de Nuévalos.

En el dibujo se aprecia la situación del monasterio respecto al paisaje circundante, con la muralla con nueve torreones que rodea la mayor parte de su perímetro exterior. A la izquierda, la ermita conocida como de Nuestra Señora de la Virgen de la Blanca y, a sus pies, el lago o estanque de los Argadiles, situado en la izquierda de la imagen. Este estanque fue creado por los monjes para embalsar el agua y obtener el nivel necesario para conducir el agua por acequias, en algunos tramos de manera subterránea, hasta distribuir las aguas por acequias secundarias y ramales para todas las dependencias, parcelas, huertas, cultivos y oficinas del monasterio, especialmente para el riego, el uso y consumo de las personas, el baño y el aseo, la cocina y algunos estanques donde se almacenaba agua para el consumo y la utilización del agua de una u otra manera.



Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Archivo Histórico Nacional. CONSEJOS, MPD. 2624.

31 Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Archivo Histórico Nacional. CONSEJOS, MPD. 2624. Se reprodujo el dibujo y se divulgó también por primera vez para la Sesión Científica celebrada en la Real Academia de Medicina de Zaragoza el 6 de abril de 2017.

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Se realizó el dibujo con motivo del expediente que los vecinos de Nuévalos elaboraron debido a que el monasterio cisterciense de Nuestra Señora de Piedra no les permitía tomar aguas del río Piedra para regar tierras de la vega del río Ortiz, separada de la del Piedra por la loma que se descubre en la imagen. Deseaban conducir el agua para el riego de sus cultivos, sobre todo durante los meses de escasez de mayo hasta agosto, escasez que provocaba que se perdiera la cosecha, especialmente los granos y sementeras de cáñamos, uno de los productos más rentables en la época.

Se señalan la huerta del monasterio, los “Jardines de los Padres”, las “Piezas del Monasterio” y, en lo que respecta al detalle de los edificios, podemos apreciar una vista panorámica forzada, que apenas descubre los mismos, donde destacan 17 celdas colocadas en hileras de 3 pisos (que son el actual hotel) y, por detrás de los tejados, la iglesia y, a la izquierda de la iglesia, el edificio en perspectiva forzada de la Cillerería (señalado con la letra J).

En el dibujo se percibe la existencia de una torre, no muy elevada, que remata y cierra el ala de las galerías de las celdas monacales, aproximadamente en el punto por donde actualmente se accede al parque, cuya parte inferior parece que aún se conserva, según puede verse en la imagen actualizada que se incluye.

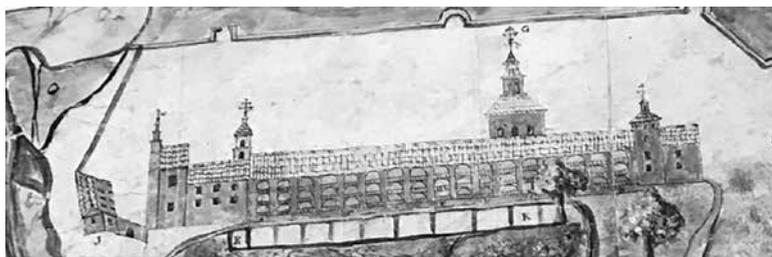


Izquierda, detalle del dibujo del AHN (Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Archivo Histórico Nacional. CONSEJOS, MPD. 2624). Derecha: edificio actual, marzo 2018. Fot. autora.

Igualmente se aprecia junto al otro edificio, el que está situado en el extremo, una acequia que conduce el agua dentro de las dependencias, u oficinas, de los cistercienses, y que permitía que fuera utilizada para usos domésticos e higiénicos, para depósitos de agua, agua de beber, letrinas y baños. Dentro del monasterio existía también un molino, una fragua o herrería que necesitaban agua, además de los cultivos de las huertas, huertos, arbolados y jardines.

La ubicación de la enfermería, de la que se definió en algún momento como la enfermería “alta”, podría localizarse precisamente en ese punto, en una porción de terreno situada en una cota superior a la del claustro y del dormitorio, en el lado abierto donde actualmente están las escaleras que dan al patio de San Martín y a la entrada del hotel, aunque el dibujo está realizado por mano algo torpe, lo que provocó una contestación de los monjes al respecto indicando que el dibujo no era preciso y que se había tomado algunos años antes. No sabemos a qué se refirieron exactamente los monjes con esta observación, a si faltaban edificios ya construidos en esa época o a cualquier otra cosa, pero lo cierto es que no permite descubrir mayor detalle.

Ya hemos visto que la enfermería estaba dotada con una cúpula decorada con colores. El pintor Carderera nos proporciona más información en relación a las cúpulas, pues en uno de sus dibujos reprodujo una escalera y una cúpula que recuerda a una del monasterio de Piedra.



Arriba: detalle del dibujo del AHN (Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Archivo Histórico Nacional. CONSEJOS, MPD. 2624). En el centro, dibujo publicado en 1842. Abajo, panorámica de los edificios, fotografiados en abril de 2017.

El nombre de monasterio de Piedra aparece en el dibujo, aunque posteriormente se tachó y se cambió por el del monasterio de Veruela. En cualquier caso, la escalera, las barandillas, los dos pisos y el remate de la cúpula que pintó Carderera, la cual corona el espacio desde la planta baja, muestran semejanzas con las cúpulas que se observan en Piedra, modificadas en el transcurso de los años.

Volviendo a los documentos relacionados con las cuentas y la Sanidad del AHN, se encuentran en dichas cuentas numerosas referencias al cementerio, lo que nos sitúa en el fin de la vida de los habitantes del monasterio, tanto monjes y religiosos como personas ajenas a la vida monacal, viajeros y huéspedes, quienes a pesar de los cuidados de médicos, cirujanos, enfermeros, boticarios y mancebos terminaban inexorablemente muriendo.

Debieron de ser muchas las personas que fallecieron en el monasterio de Piedra a lo largo de su historia. ¿Dónde se enterraban? En varios sitios, aunque este asunto del cementerio resulta también algo problemático, pues se suele afirmar que no se sabe exactamente dónde estuvo situado.

En las *Definiciones de la Orden del Cister* se puede leer que “Los monjes se entierran en el Claustro del Capítulo y los Frailes y Donados en el Claustro de la leccion; Generales y Abades en el Capítulo. Con indulgencia del Capítulo, se pueden enterrar todos en la Iglesia”³².

32 *Definiciones de la Orden de Cister*. [1683?], p. 69.

Debajo de la iglesia había 48 sepulcros para los monjes. Los enterramientos de las familias nobles disponían de situación privilegiada y próxima a la iglesia, en capillas o lugares destacados del claustro e iglesia. Es el caso del panteón de la Casa de Ariza y de otros enterramientos en el claustro del capítulo, en la puerta del capítulo en un arca de piedra, en la entrada de la sala capitular, en el claustro de los bienhechores o en la sala capitular, antiguamente panteón de los abades.



Izquierda: cripta bajo la Iglesia del Monasterio de Piedra con 48 enterramientos señalizados. Derecha: enterramiento de piedra en el claustro del Monasterio de Piedra. Fot. autora, marzo 2018.

En la actualidad, se pueden ver algunas lápidas y enterramientos en la cripta debajo de la iglesia, en la sala capitular y en algunas pandas de los claustros, pero poco sabemos de lo que sucedió con el cementerio general, el cual, y siguiendo una vez más al plano del monasterio de Poblet que Altisent incluyó en su obra, debía estar junto y en proximidad al edificio de la Iglesia.

El cementerio general (nuevo) de Piedra, el que como veremos a continuación se debió acometer en la segunda mitad del siglo XVIII, debió de estar junto a la iglesia, a la izquierda de la misma, lo que concuerda con la disposición general del terreno, con lo reflejado en el plano de Poblet y con los anuncios de las subastas que se realizaron después de la exclaustración de 1835³³.

En esa zona existen dos puertas antiguas una de las cuales estaba señalizada en un plano de 1824 como de “paso a la huerta”, mientras que la otra debía ser, probablemente, la que daba paso al cementerio desde el acceso que hubo anteriormente al cementerio desde la Plaza Mayor.



Izquierda: Puertas antiguas junto a la Iglesia, al fondo, antiguo cuartel y bajo el arbolado, zona del picnic, octubre 2012. Derecha: Zona reservada para picnic. Fot. autora.

33 Algunos lo sitúan en la parte superior del terreno, pero nada se dice de ello en el expediente de 1775 relacionado con la mina que se quería abrir por esa zona, definida siempre como un terreno inculto, formado por peñas o rocas, de carácter infructífero, lo que también se indicará como veremos a continuación en el año 1824. No fue ésta su ubicación, sino la que muestran las imágenes que se incluyen.

En relación a esos enterramientos de los que no eran monjes, en el Libro Cabreo³⁴ leemos que en el mes de julio del año 1763 el mancebo albañil, Francisco Ríos, menor, quien aparece en muchas cuentas como albañil junto a su padre, murió ahogado por accidente y que se le enterró a 33 pasos de la puerta de la cocina.

Pero en esas fechas se debía estar acondicionando un nuevo cementerio, pues en las cuentas del año 1762-1763 se consignaron entre los gastos de alcaldía, el gasto extraordinario de los criados que trabajaron en el cementerio y la compra de cal para componer el cementerio. En los de 1791-1792 se anotaron los 163 jornales y otros 42 de caballerías en levantar las tapias del cementerio, es decir, que entonces se levantaron las tapias y se pagaron varios jornales de operarios y caballerías en levantar las tapias del cementerio y hacer el abrevadero. También se allanó la plaza, se empedró y se dio salida a sus aguas, entre otras obras. En los gastos de la alcaldía de los años 1803-1804 constaba que se había pagado por reparar el cementerio y tapiar el huerto.

El cillerero también consignaba recibos por las sepulturas, tanto de hombres como de mujeres y niños, por lo que existió un cementerio que generaba ingresos, lo que resulta relevante e interesante.

Entre esas anotaciones de recibos por sepulturas, se anotó en el recibo de sepulturas de 1805-1806 un “recibí por la del médico”, mientras que en las del año anterior había sido por la de un párvulo del médico. Tenemos la noticia de que en las cuentas de 1803-1804 se dio una limosna por decreto de la Santa Comunidad de 2 de abril de 1804 a Juan Torres, médico que fue del monasterio, ¿quizá el que falleció poco tiempo después?

Cuando los monjes volvieron al monasterio después de 1814, tuvieron que hacer una llave nueva y recomponer la cerraja del cementerio, probablemente asaltado por la fuerza para acceder a su interior.

El cementerio se citó, como acabamos de decir y como veremos más adelante, en los anuncios de la venta de arriendo y subastas del monasterio de Piedra después de la exclaustración de 1835, pero no ha llegado hasta nosotros, por lo que se levantó y se vació en algún momento dado. Su ubicación se situaba en la actual zona, extensa, destinada al picnic localizada al atravesar la puerta de entrada al recinto, Puerta colorada, a la derecha, en un nivel inferior, del que parece que se hubieran extraído considerables toneladas de tierra.

Respecto a la botica del monasterio de Piedra, en las cuentas de 1791-1792 constaba que se blanquearon las paredes de la Botica, mientras que en el año 1798-1799 se anotaron ciertas cantidades entre las que estaban la de sacar tierra del huerto de la enfermería, lo que resulta muy significativo, ya que indica que tuvo un huerto exclusivo situado probablemente junto a la misma.

No hemos encontrado referencias concretas acerca de lo que se plantaba en ese huerto ni de las recetas que se elaboraban por los boticarios, médicos o mancebos, por lo que poco podemos decir de las plantaciones en el probable jardín de simples que pudiera haber existido, si es que lo hubo, y que debía de estar situado por cuestiones prácticas de uso y recolección próximo a la botica³⁵.

Las únicas referencias localizadas hasta el momento sobre lo que estaba destinado a la botica son las compras que se realizaron entre los años 1814-1819, donde se hace referencia al pago de quina, mazos de manzanilla, mazos de escorzonera, quinina y algunas cuentas de boticarios sin especificación alguna, ni de las medicinas remitidas ni de los boticarios que lo hicieron.

34 AHN Libro Cabreo 55.

35 Bosqued, Pilar: *Cultivos y plantaciones de los monjes del Monasterio de Piedra, siglos XVIII y XIX*. (Texto inédito, próxima publicación)

Sí que tenemos una idea de lo que comían los enfermos de la enfermería, ya que cada año se anotaban las compras realizadas para la enfermería. Entre ellas están las compras anuales destinadas exclusivamente a los enfermos de tres alimentos: bizcochos, azúcar y volados. En ocasiones también dulces, chocolate³⁶, miel (para hacer jarabe), pimienta, azafrán, canela, vino, huevos, melocotones, gallinas, pollos, pichones, carneros, cabritos, perdices, lechones, leche, leche para suero, naranjas. Además de estos alimentos extraordinarios, debemos añadir los alimentos que se consumían por los demás monjes y los que se compraban para su consumo en el palacio abacial y para los huéspedes que también se relacionan detalladamente entre los pagos.

Para los enfermos se trajo en alguna ocasión nieve desde Carenas, y sanguijuelas, a veces proporcionadas por el boticario Artieda, y a las que se les llamaba igualmente víboras, las cuales las aplicaba el cirujano, quien también hacía sangrías.

Antes de la Guerra de la Independencia la Comunidad determinó separar la cantidad de 10.000 libras jaquesas para los urgentísimos reparos y obras de los edificios y haciendas del monasterio, tras una furiosa tronada y pedrisco. La enfermería debía presentar un aspecto preocupante. Así se desprende de la “Nota” que aparece en las cuentas de 1807-1808 donde se puede leer que “la Santa Comunidad congregada en Junta en la Cámara Abacial el día 18 de abril de 1807 atendida la urgente y grave necesidad de reparar las bóvedas de la nave mayor y colateral de la Iglesia, la galería que está sobre su atrio y los tejados de los dormitorios y enfermería que amenazaban ruina, según declaración de los arquitectos que los habían visurado [...]”. Se advertía que había “sufrido el Monasterio tales descabros y menoscabos que ya no puede pensar en hacer las obras insinuadas aquí sumamente urgentes y necesarias [...]”.

Resulta sorprendente constatar que todas estas deficiencias, al parecer provocadas por una fortísima granizada, se responderán con la ruina posterior de los edificios descritos, es decir, con la ruina de la iglesia, con la de las bóvedas de la misma y de la galería del atrio de acceso, así como con la ruina de los edificios destinados a los dormitorios y a la enfermería.

Pero los acontecimientos políticos desencadenaron durísimas y terribles acciones que en Piedra se sintieron de manera especialmente intensa. Consta en las cuentas que el 13 de septiembre de 1809 entraron los franceses al monasterio, que sacaron a los monjes del cenobio y que ocuparon el real monasterio “con todos los libros de este y demás obras pías sin haberse podido recobrar”. También se dice que los franceses ocuparon el monasterio y todos los libros de cuentas de las obras pías en el 13 de febrero de 1809. A pesar de la variación de fechas, parece claro, al menos expresado, que en el año 1809 los franceses entraron y se llevaron objetos, documentos y libros, algunos recobrados y otros perdidos.

El Archivo Municipal de Calatayud conserva documentación relacionada con el Monasterio de Piedra durante ese período de tiempo. Pascual Gutiérrez, quien había sido administrador del Monasterio de Piedra desde febrero de 1810, y a quien se le había ordenado trasladarse a Monterde, escribió desde Calatayud el 15 de enero de 1811 al Corregidor de la Ciudad y Partido de Calatayud, a cuyo gobierno había quedado el monasterio, diciendo, entre otras cosas, que hasta la fecha había podido conservar el edificio y sus tierras en cultivo, pero que había salido del Monasterio de Piedra y que había dejado al boticario Antonio Uriel al cuidado del monasterio y del cultivo de las huertas. Esto mismo se reflejó igualmente en el libro de actas de ese año, haciendo constar que Gutiérrez, deseaba dejar la administración de los bienes del Monasterio de Piedra y que Uriel se quedaba al cuidado.

36 No está documentada la afirmación de que el chocolate se elaboró por vez primera en el Monasterio de Piedra, por lo que parece una campaña de propaganda o *marketing*, divulgada sin rigor histórico desde aproximadamente los años cercanos a 1970.

El 6 de marzo de 1813 se hizo saber desde Calatayud al alcalde constitucional de cada uno de los pueblos de la lista (que no consta) de lo que adeudaban por la conducción de la Botica del Real Monasterio de Piedra, la cual estaba en manos del P. Dn. Francisco Partosi, como apoderado legítimo o de cualquier otro que en su nombre lo pida, bajo aperebimiento de que de no realizarlo en el término señalado pasaría un Comisionado a expensas de los pueblos a ejecutarlo y causar costas. Se añadía que adeudaba Munébrega por un año y un tercio 142 duros.

Se puede leer en las cuentas del Monasterio de Piedra que el 4 de junio de 1814 volvieron los cistercienses al monasterio por Real Decreto de S. M. de 20 de mayo de 1814 y que se volvió a tomar nueva posesión del monasterio y de las haciendas. Los monjes se encontraron con las fábricas deterioradas y cabreos perdidos. Aunque no pudieron encontrar todos los papeles necesarios, localizaron muchos de ellos. Esto parece marcar el inicio de la pérdida y extravío de una parte de la documentación.

De la Fuente así lo expresó, cuando escribió que “con motivo de la guerra de la Independencia el monasterio padeció mucho, y hubo que poner no poco para que se reuniese la comunidad hacia el año 1815”³⁷.

En la relación de las obras realizadas dentro y fuera de la casa del año 1814 se expuso que “para habilitar el Monasterio que por mucho tiempo sirvió de Hospital Militar para el ejército de Aragón y las muchas quiebras y hundidos que había en él y en sus reparos forzosos, los de sus 3 granjas parideras [...] y otros edificios que en los 5 años que duró la guerra se hallaban muy deteriorados, se invirtieron en materiales, maderas, cerrajería, carpintería, herrajes, hierros para zarcillos, maestros albañiles, carpinteros, cuberos...”.

Durante esos años, el monasterio de Piedra se convirtió en hospital. Así puede colegirse de la cuentas de 1814 en las que se anotó que se pagaron varios quintales de cal que se compró en Ibdes para blanquear todos los dormitorios y claustros que sirvieron de Hospital militar, mientras que Ignacio Villar envió en ese mismo año seis brochas para blanquear los claustros que sirvieron de Hospital Militar. Asimismo, en los gastos de las obras dentro y fuera de casa de los años 1815-1819 se lee que se pagaron las obras para habilitar el monasterio que por mucho tiempo sirvió de hospital militar para el ejército de Aragón y las muchas quiebras, roturas y hundidos que había en él y los reparos forzosos que debían hacerse.

También en el Libro de Acuerdos de la Ciudad de Calatayud se reflejó en el invierno de 1813 que el Contador del Hospital Militar de Piedra se quejó ante el ayuntamiento Constitucional de Calatayud por la escasez de medios para la curación de los enfermos. Además, dado el caso de que había excesiva concurrencia de militares y excesivo gasto en el Hospital de Misericordia de Calatayud, se indicó que se debería trasladar al Hospital de Piedra, o a otra parte, a los enfermos militares, pues se pretendía que la población bilbiliana no se contagiase con la fiebre, y Piedra reunía en su especial situación la condición de aislamiento deseada.

A principios del mes de marzo de 1814 parece que el hospital de Piedra había cesado en su actividad como tal, pues se solicitó la entrega de los banquillos y maderas de las camas que habían servido al Hospital militar establecido en el Monasterio de Piedra. De este modo, el día 7 del mismo mes se reflejó en el libro de acuerdos que se ordenó la entrega al ayuntamiento de Calatayud de las camas que se habían dado para el Hospital de Piedra.

Los edificios habían sufrido serios daños en los cinco años que duró la guerra y se hallaban muy deteriorados. Se invirtieron en materiales, cerrajería, carpintería, herrajes, hierros, trabajando albañiles, carpinteros, cuberos, herreros y demás.

37 Fuente, Vicente de la: *op. cit.*, pp.274-275.

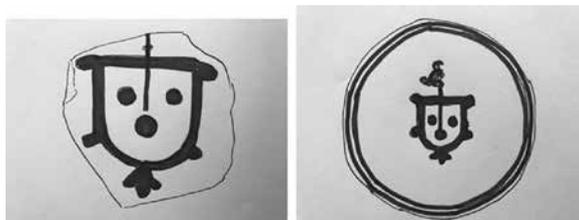
Resulta muy interesante lo anotado entre los gastos extraordinarios de 1814 donde figura que se dio una cantidad a Agustín Artieda, boticario de Calatayud, por entresacar de la botica las medicinas y botamen útiles para formar el *botequin* que dispuso la comunidad. Esto parece indicar que, a pesar de los daños que padeció el monasterio de Piedra durante la guerra, los franceses o los militares no se llevaron el botamen, o que al menos dejaron parte en Piedra. Sabemos por tanto que en la fecha de 1814 existía un botamen, quizá en malas condiciones puesto que si se diferenció en el concepto un botamen útil, querría decir que habría también otro botamen inútil.

Por desgracia, poco se sabe del botamen que hubo en Piedra. Las cuentas arrojan los datos relacionados con la compra, cada año, de vajilla blanca, tanto para los monjes como para los huéspedes y el palacio abacial. La vajilla blanca³⁸ se debía romper de manera fácil y frecuente ya que las compras se realizaban en cantidades considerables. Se anotaron platos, fuentes, escudillas, jícara, jarros, jarras, jarillas, saleros, barreños, fuentes, orinales, garrafas, pero nada aparece sobre botes, botamen y albarelos. Como he advertido en el inicio del trabajo, en el AHN no están las cuentas de todos los años que aquí se trata, es decir, 1700-1835.

Tampoco se hace siempre referencia a la procedencia de la vajilla blanca para uso doméstico, la cual se compraba preferentemente a Villafeliche, población que estuvo relacionada con el monasterio de Piedra, aunque también hubo adquisiciones en Muel, incluso en alguna ocasión en Nuévalos y Alcora, así como vajilla parda en Tobed.

En las cuentas de 1706-1707 se menciona la compra de ollas para la enfermería, pero no dice de dónde eran. Ese año se corresponde con el tiempo que ya hemos referido en el que estuvieron los soldados durante dos meses en el monasterio, los cuales produjeron gastos extraordinarios, entre los que probablemente se incluirían estas ollas.

Respecto a la vajilla, Herbert González Zymla y Abraham Rubio Celada publicaron un artículo dando a conocer los restos de vajilla que encontraron, por casualidad y en superficie, en una de las visitas que realizaron a Piedra en el año 2011³⁹. También relacionaron que en el *Museo del Vino* del Monasterio estaba expuesto⁴⁰ “un plato de loza entrefina, decorado con el emblema del monasterio de Piedra, en azul sobre fondo blanco estannífero” y que en el centro se representa un escudo “con tres círculos de perfil algo irregular que aluden a los tres sillares, símbolos de la Santísima Trinidad y de los tres primeros monarcas que protegieron el monasterio de Piedra” añadiendo que del círculo “inferior arranca un báculo símbolo del abad del monasterio” y adjuntaban unas fotografías⁴¹, de las que he elaborado un dibujo que muestro a continuación.



*Dibujos ilustrativos de cerámica hallada en el Monasterio de Piedra según lo publicado en el *Bulletí Informatiu de Ceràmica*. Associació catalana de Ceràmica, n° 107, gener-juny 2013, pp. 40-42.*

38 Existía otra vajilla parda utilizada en cocina que se compraba por cargas.

39 Según lo hablado, los fragmentos fueron hallados junto al edificio que ocupa actualmente el *spa*.

40 La pieza ha sido retirada recientemente del Museo.

41 González Zymla, Herbert; Rubio Celada, Abraham: “Algunos datos sobre la cerámica del Monasterio de Piedra en la Edad Moderna. La vajilla de Villafeliche”. En: *Bulletí Informatiu de Ceràmica*. Associació catalana de Ceràmica, n° 107, gener-juny 2013, pp. 36-45.

Sería probable que los albarelos de Piedra de la última época del monasterio tuviesen en su decoración los emblemas de los escudos de los que Quadrado dijo en su publicación de 1844 que “en el uno se ven tres piedras, y en el otro un castillo sobre una roca con este lema *Castrum de Petra*” y de los que dijo que eran modernos⁴², que se corresponden con los que pueden verse en la fachada de la entrada sobre la puerta de la Torre del Homenaje situados a ambos lados del escudo de Aragón, aunque insisto en que se advirtió de que esos escudos eran modernos.



Puerta de entrada en la Torre del Homenaje y detalle de los modernos emblemas y escudos.

Valentín Carderera dibujó igualmente los escudos de Piedra que se localizan en la fachada de la antigua portería⁴³. Allí, a ambos lados de la imagen de la Virgen con el niño y San Bernardo, se pueden ver los dos escudos con el emblema, según el mencionado pintor, del castillo sobre tres piedras, las armas de Aragón y las del monasterio del Císter. Esos emblemas sirvieron como motivo para ser pintados en las cerámicas y podrían ser los que también aparecieran en los albarelos y botes de farmacia y ollas y vajilla para la enfermería en épocas anteriores a las exclaustraciones.



Escudos en la fachada. Monasterio de Piedra, marzo de 2018. Fot. autora.

Algunos albarelos y piezas de botamen procedentes de Villafeliche que pueden verse en las páginas web de las casas de subastas, el plato y restos de cerámica que ya hemos visto, y los escudos y emblemas de los que ya se ha hablado, pueden acercarnos a la posible decoración de los albarelos que quizá hubieran podido existir en Piedra⁴⁴.

⁴² Quadrado, p. 352.

⁴³ Los escudos actuales fueron colocados y retocados hace algunos años.

⁴⁴ Ver para la cerámica de Aragón las publicaciones de María Isabel Álvarez Zamora, sobre todo: *Cerámica Aragonesa*, Zaragoza 2002.

También se compraron en 1816 en Villafeliche 12 grandes botijones anotándose que era “por si ocurre traer agua de baños”. Este asunto resulta sorprendente, pues se sabe que los monjes acudían en ocasiones a los baños de la cercana Alhama. Quedan reseñados viajes de monjes a Alhama⁴⁵, pero también incluso a los más alejados baños oscenses de Panticosa⁴⁶ y a los baños de la turolense Segura de Baños⁴⁷.

Respecto a las aguas minerales, en 1804 se concedieron al establecimiento de Beneficencia de Calatayud todas las aguas minerales que radicasen en el antiguo partido de Calatayud, cuyo beneficio era para el Hospicio de Calatayud.

Tampoco sabemos de dónde procedían los 12 frascos de cristal con tapas para conservar y traer en ellos espíritus de la botica que Ignacio Villar llevó al monasterio y que los monjes pagaron, pero lo cierto es que en las cuentas consultadas nunca se cita la procedencia del vidrio ni del cristal, que quizá debía ser ignorado por haberse comprado y traído desde los ya mencionados puntos desde los que se traía la cerámica y vajilla, desde algún pueblo cercano, o quizá de Calatayud⁴⁸.

Por otra parte, se anotaron varios conceptos relacionados con el pago de medicinas que suministraron varios boticarios, entre ellos el de Ibdes. También se anotó en 1815 que se había recibido del Ayuntamiento de Carenas lo que debía por siete meses y medio de la conducción de la botica.

El caso es que parece que la enfermería perdió en 1819 el antiguo corral de gallinas que hasta entonces tuvo, pues en esa fecha se plantó ese terreno con varios frutales y otros muchos árboles⁴⁹.

No fue lo único que perdió Piedra en relación con la Sanidad, ya que también debió perder al médico hacia 1818-1819, cuando se consignó en las cuentas el gasto de carteles para anunciar la vacante de médico.

Parecía que el monasterio recobraba su aspecto y actividad anterior, pero los nuevos intentos serían inútiles. A ello contribuyó el que en 1820 los monjes se tuvieran que ir de Piedra de nuevo. En octubre de 1820 se suprimieron los monasterios cistercienses de Aragón, entre ellos el de Piedra. El 7 diciembre de 1820 se dio cuenta de que todos los monjes que existían en el monasterio de Piedra habían salido, excepto el abad, Joaquín Valenzuela, el cillerero que estaba arreglando las cuentas y otros padres que se habían quedado para la formación del inventario, a cargo de Antonio Figuer quien, como veremos, fue en 1837 el Administrador del Hospital de Calatayud en la Comisión de la Junta de la Sitiada, lo que parece unir una vez más el monasterio de Piedra a Calatayud.

El abad José Peirona escribió al intendente de la provincia de Zaragoza desde el monasterio y dijo que hacía ya tres o cuatro días que la comunidad lo había desocupado y que todos sus individuos, a excepción de dos que los comisionados habían juzgado necesarios para realizar los

45 En los años 1814, 1826, 1827, 1828, 1829, 1830 y 1831.

46 En 1834.

47 Así se reseña en las cuentas de 1827-28.

48 En relación al asunto, con motivo del cólera morbo que hubo en julio de 1855, sabemos que falleció en Tierga un enfermo de cólera del que se decía que tenía tienda de loza y cristalería en Alcora, por lo que es probable que loza y cristalería provinieran, en ese caso concreto del año 1855, del mismo comerciante.

49 Bosqued Lacambra, Pilar: *Vegetación, cultivos y plantaciones de los monjes en el Monasterio de Piedra*. (Texto inédito; próxima publicación)

inventarios con su ayuda y asistencia, y que la clausura había quedado ya cerrada. Añadió que como los monjes no tenían padres ni parientes próximos, habían quedado sujetos a la caridad y solicitaba poder vender los efectos y artículos ya inventariados. Esta sencilla explicación, de la que no conocemos respuesta, podría explicar la desaparición de algunos enseres y objetos de Piedra.

Se relató que el archivero, Juan Valenzuela, presentó todas las llaves del archivo, abrió las estancias, entregó los cabreos y un gran número de escrituras. El cillerero, Gabriel Lorente hizo lo propio con sus dependencias y llaves de la cillerería. También se ocuparon las alhajas de la sacristía, vasos sagrados y ornamentos de lujo. Lo mismo se hizo con los graneros, judías, cañamos, vino. Se inventariaron las caballerías y ganados. Se alertó de que se debían preservar las hierbas, montes y arboledas, que estaban amenazadas por algunos forasteros.

Siendo triste el panorama, más tremenda e impactante resulta la apreciación del abad efectuada en un documento fechado el 5 de octubre de 1820 por la que preguntaba que los monjes deseaban saber cuándo podían salir para sus domicilios y que cómo se debían conducir los enfermos y cómo debían ser asistidos. Desconsolador panorama que demuestra lo afligida y angustiada que debía sentirse la comunidad de monjes ante un futuro tan incierto y desamparado.

El 27 de octubre de 1820 se dispuso que los papeles y efectos pertenecientes al monasterio de Piedra fueran ocupados por el alcalde constitucional de Ibdes⁵⁰.

En febrero de 1821 se escribió desde la Intendencia de Aragón diciendo que se tenía conocimiento de que todavía había varios monjes en el monasterio de Piedra y que se debía obligarles a salir del suprimido monasterio a la mayor brevedad. En ese mismo mes, Figuer informó de que en el Monasterio de Piedra se podría establecer una población que resultaría de muchísima utilidad, tanto a la nación como al partido bilbilitano. En mayo de 1821 se estaban haciendo los inventarios y se escribe que se habían metido en ocho cajones los títulos de pertenencia y demás papeles que formaban el número uno del inventario.

Los monjes se fueron, pero volvieron. Finalizado el Trienio Liberal, y restablecido Fernando VII en el trono, la comunidad cisterciense regresó a Piedra. Vicente de la Fuente nos lo vuelve a contar, cuando escribió que “después de las vicisitudes políticas de 1823 volvieron á reunirse los monacales, y los de la Congregación de Aragón tuvieron su Capítulo general para nombrar abades y restablecer los cuadrienios”⁵¹. Por Real Decreto de 10 de julio de 1823 se tomó posesión del Monasterio.

Al año siguiente, 1824, se levantó un plano⁵² firmado en Calatayud por Manuel Torcal, maestro de obras de esa ciudad⁵³. Se realizó con motivo del litigio de la mina o acequia que los vecinos de Nuévalos habían abierto en el lugar y que continuaba el plan de aprovechamiento de las aguas que había comenzado en el siglo XVIII. En junio de 1825 se decidió desde la Junta de Beneficencia de Calatayud para que una comisión pasara a determinar sobre el asunto.

50 En Ibdes no se conserva documentación alguna al respecto.

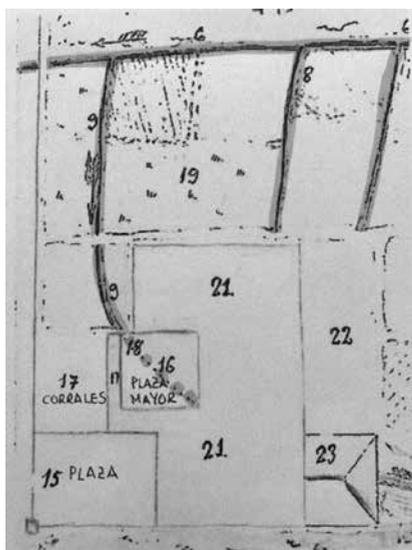
51 Fuente, Vicente de la: op. cit., p. 275.

52 *Configuración de la situación del monasterio llamado de Piedra, sus medidas exactas respecto lo que es la acequia desde los Argalides hasta donde empieza la mina y la longitud, según la dirección a atravesar el cerro. Lo demas era suelo de da idea del terreno.* Archivo Histórico Provincial de Zaragoza (AHPZ), publicado en: González Miranda, M.: *Mapas y planos conservados en el Archivo Histórico Provincial de Zaragoza.* Zaragoza, 1989, pp. 19 y 53. AHPZ. Pleitos Civiles 857-1.

53 Manuel Torcal trabajó levantando planos en la zona. He localizado planos realizados por este mismo arquitecto relacionados con los términos de Morata de Jiloca, La Vilueña, Encinacorba, Calatayud, Paracuellos de la Ribera, Ribota y comarca; constancia gráfica de sus trabajos entre los años 1802 y 1829.

Según se observa en este plano de 1824, la botica del Monasterio de Piedra en aquella fecha estaba situada intramuros, ocupando uno de los lados del cuadrilátero que formaba la plaza, actualmente conocida como Plaza Mayor.

En el detalle del plano que incluyo a continuación se aprecia el lugar por el que se accedía a la huerta (nº 18), cuya puerta se encontraba junto a la fachada de la Iglesia. El edificio donde se encontraba la botica, el taller y la herrería con sus corrales, que he coloreado en naranja (nº 17). Los números 15 y 16 señalan la plaza de acceso al monasterio y la actual Plaza Mayor. El número 6 es la acequia principal, con el brazo que entra al Monasterio para proveerlo de agua en todos sus usos (nº 8) y la acequia molinar (nº 9) que cruza la plaza hasta el molino harinero (nº 23). Los edificios del monasterio quedan indicados de manera generalizada con el número 21, motivo por el que no se especificaba la enfermería. El número 22 señala los huertecillos. Los cursos de agua indicados en el plano los he coloreado en azul.



Detalle del plano de Manuel Torcal, 1824. AHPZ.

De este modo, y según el plano de Torcal, al que pagaron los monjes por levantar o sacar el plano de la mina, huerta y monasterio así como a Mariano Pinos por sacar una copia del mencionado plano, conocemos el lugar donde se ubicaba la botica en ese año de 1824 y donde, quizá, estuvo hasta su traslación.

En las cuentas de 1824-25 se anotó que se había pagado al boticario Jaime Ruiz desde el 4 de mayo que vino hasta el 20 de octubre en que se fue, es decir, 152 días, los cuales empleó en el arreglo de la Botica. Esta anotación nos indica que la botica debió ser puesta de nuevo en funcionamiento en ese momento, entre mayo y octubre de 1825.

Concuerda esta afirmación con el estado del Monasterio que se reflejó en las cuentas de 1825-1826, cuando se escribió que se habían equipado todas las oficinas del Monasterio y reparado sus edificios y que quedaban enseres en todas las oficinas, como constaba en los inventarios.

El caso es que en 1825-1826 se anotó el pago a cuenta de un alambique que el P. D. Cipriano compró fiado para la Botica. Hubo antes otro alambique en la botica, que se nombró en las

cuentas de los años 1743-1744, quizá sustituido en ese momento. En el Monasterio de Piedra se expone un alambique que. Ignoramos su procedencia⁵⁴.



Alambique expuesto en el Monasterio de Piedra. En el letrero puede leerse: "Alambique [...] primera mitad siglo XVIII". Fot. autora.

En ese mismo tiempo se anotó que se pagó a Juan Cañamares por los derechos de visitador de la Botica y que el P. Cipriano compró para la enfermería 12 navajas para afeitar, una bolsa para instrumentos de cirugía, un par de tijeras, dos lancetas, dos bisturís, un gatillo, unas pinzas, una cánula y una espátula. Se compró estopa curada para el colador de la Botica y se pagó por un recado que trajeron de Zaragoza para la enfermería.

La botica debía funcionar con normalidad, pues se hicieron reparaciones en 1826-27 y se escribió en 1830-1831 que se habían tomado de las oficinas del monasterio aceite, manteca, miel, aguardiente, vino y cera para gastar en la botica. Se pagaron de nuevo varios reparos en la botica en 1830-1831.

Por su parte en 1827-28 se anotó que se levantó el bodegón de la enfermería; tres años más tarde, 1830-31, se incluyó en las cuentas el importe de las cerrajas pagadas al cerrajero para el bodegón de la enfermería y por reparos en la botica.

En esas mismas cuentas de 1830-1831, y en las que hacían referencia a las de la botica, que los pueblos de Monterde, Nuévalos y Abanto pagaron el centeno que adeudaban. Además se reflejó en los gastos de las vesticiones, el gasto que se hizo por la de "Fr. Juan Juste, Boticario".

En el manual para el año 1833-1834 se dice que el 15 de septiembre de 1833 se pasó a Monterde y se agradó del trigo de Botica y que trajeron la condua (sic) del trigo de Botica de Monterde. En 22 de septiembre de 1833 se dio a la mujer de Melchor Moron centeno de la Botica. El 12 de octubre trajeron los de Nuévalos centeno por la conducta de Botica. Se pagaron al médico de Munébrega trigo y judías al cirujano de Monterde.

La desamortización de Mendizábal de 1835 acabó con la vida monástica y la dinámica actividad que hubo en Piedra. Vicente de la Fuente escribió que el último abad de Piedra fue Joaquín Valenzuela, quien estuvo "desde julio de 1834⁵⁵ hasta el día 4 de noviembre de 1835, en que se cerró el monasterio"⁵⁶.

54 En las subastas con motivo de la venta de las distintas partes de los edificios del Monasterio de Piedra no se especificaba el alambique y el aguardiente, sino la bodega vinaria, cubas y sus útiles, pero en el año 1867, en el Registro de la Propiedad se incluyó, entre otras, una fábrica de aguardiente y alambique.

55 En julio de 1834 se declaró el cólera morbo en Calatayud que duró hasta el mes de octubre.

56 Fuente, Vicente de la: *op. cit.*, p. 275.

Existe un libro de pertenencias del Real Monasterio de Piedra en el que se alude a que se habían pagado los arriendos de 1835, lo que sitúa este libro después de esa fecha, en el que entre otras muchas denominaciones se alude a un “huertecito llamado de la Botica” y se describía al “edificio monasterio con todas sus pertenencias, casa cillerería, casa portería, tachonada de yeso, patio herrería y carpintería, Casa p^a Botica, cuadra y lo demás &⁵⁷”. Esto deja fuera de dudas el que en el momento de la exlaustración existían en el Monasterio de Piedra una casa o edificación para la botica y un pequeño huerto para la botica.

Cuando Vicente de la Fuente publicó en 1866 su obra, dijo que del monasterio de Piedra sólo quedaba “en pié el palacio del abad y algunos de los edificios adyacentes”, pero no dijo realmente la verdad de cuanto vio, sino que potenció una descripción ambigua que podría conducir a error⁵⁷.

Respecto a la afirmación de este mismo autor de que “los cuadros y libros perecieron casi en su totalidad”⁵⁸, convendría matizar que si por perecer se entiende acabar, fenecer o dejar de ser, si fenecer es poner fin a una cosa, concluirla, lo cierto es que ese verbo conduce a engaño, ya que los cuadros y libros tuvieron un fin distinto a ese, pues desaparecieron, se vendieron, se ocultaron o fueron trasladados, algunos de ellos, precisamente, a la Universidad de Zaragoza.

En cualquier caso, el verbo perecer significa igualmente padecer una ruina espiritual, especialmente la extrema de la eterna condenación, o tener suma pobreza, desear o apetecer con ansia una cosa, en ese caso Vicente de la Fuente estuvo finamente acertado. Eso fue exactamente lo que sucedió en Piedra con muchos de sus mobiliarios y objetos.

Por otra parte, en diciembre de 1837 se dio cuenta, ante la Junta de Enajenación de edificios y alhajas de los conventos suprimidos, de un oficio del Comisionado principal de Amortización de Calatayud manifestando que se había “partido un puente en el edificio del Monasterio de Piedra que sostenía parte del tejado por cuyo incidente quedaba derruida una porción de aquel causando la introducción de las aguas con notable deterioro del edificio”. Se determinó que se formara el presupuesto de la reparación y que a la vista del mismo se acordaría lo que conviniera. En enero de 1838 se estipuló emitirlo al alcalde de Calatayud para que anunciara mediante carteles en la ciudad y pueblos inmediatos las obras referidas.

Después del edicto desamortizador, se abrió un período en el que se realizaron los inventarios y se comenzó el proceso de arriendos, ventas y subastas de las propiedades, fincas y edificios del Monasterio de Piedra. Al mismo tiempo que se efectuaban las primeras subastas se estaba procediendo al desalojo y reubicación de objetos y mobiliario, es decir, del patrimonio disperso del Monasterio de Piedra. Ardua tarea que llevó varios años y que está plagada de lagunas sobre el destino final de muchos de ellos de los que nada se sabe, excepto que pertenecen a lo que denomino como patrimonio procedente del Monasterio de Piedra perdido, vendido u oculto.

En relación a lo que ahora se trata, los anuncios que aparecieron exponiendo las subastas de compras y arriendos de las propiedades del monasterio de Piedra son bien explicativos al respecto. En marzo del año 1838 se publicó el anuncio de arriendo en subasta pública de la huerta, huertos y monte, todo dentro de la gran cerca del Monasterio de Piedra y otras tierras adyacentes⁵⁹.

En el confuso período de anuncios y subastas de arriendos, anuncios y subastas de ventas y compras, quiebras, ceses de arriendos, cesiones, nuevos anuncios de arriendos y subastas,

57 Fuente, Vicente de la: *op. cit.* p. 275.

58 Fuente, Vicente de la: *op. cit.* p. 276.

59 BOPZ, sábado 24 de marzo de 1838.

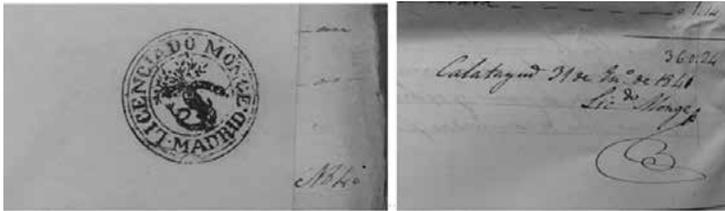
nuevas quiebras, nuevas cesiones, pagos, incumplimientos de pagos..., transcurrieron varios años y complejos procesos de variado tipo. El Monasterio de Piedra sufrió, experimentó y padeció todos ellos.

¿Qué pasó con la enfermería y la botica de los monjes del Monasterio de Piedra después de la exlaustración de 1835?

En el año 1839, la Comisión de Beneficencia de Calatayud decidió reunir los hospitales de esa ciudad, aunque en realidad no se llegaron a reunir todos los hospitales bilbilitanos. Se pensó para ello habilitar el edificio del antiguo Seminario de Nobles⁶⁰ que los Jesuitas tuvieron en Calatayud, frente a la Iglesia de San Juan el Real, para hospital de la ciudad, en cuyo patio anejo se decidiría alojar la botica.

Así, el 8 de febrero de 1839 la Junta Municipal de Beneficencia de Calatayud expuso que sería muy útil y conveniente el poner una Botica general en el Hospital por cuenta de éste que sirviera tanto para la ciudad de Calatayud como para el Partido de Calatayud y se nombró una Comisión con los señores Higueras y Martínez de manera que hicieran cuanto juzgaran necesario.

El 21 de enero de 1840 Blasco y Soto formaron el proyecto para el anuncio para la Plaza de Boticario del Hospital. El 19 de marzo se acordó nombrar boticario del Hospital a Manuel Telesforo Monge, natural y residente en Madrid, nacido en 1809, por ser el más sobresaliente. Se le concedió todo el mes de abril para que se quedara en Madrid, pues argumentó el boticario que su esposa estaba enferma.



Sello del "LICENCIADO MONGE. MADRID." y firma de Monge. Fot. autora.

En mayo de 1840 la Junta de Beneficencia de Calatayud determinó que se formara un presupuesto de las drogas que se necesitaban para la Botica y se comisionó a Soto, cirujano, y al boticario Monge para que se pasasen al extinguido Monasterio de Piedra solicitando el permiso de quien correspondiera para ver los útiles que allí había para la Botica que se pensaba instalar en Calatayud, comisionando a Higueras, Soto y Monge.

En junio de 1840 se determinó que el hospiciario Mariano del Royo pasara como ayudante de la botica del hospital. El practicante de la botica era Manuel Soria, quien debía estar en la botica ayudando al boticario. En julio de 1840 se comisionó a Francisco Fernández de Soto para la compra del Botamen de la botica del Hospital dándole la instrucción necesaria para Madrid. Soto presentó la cuenta de las compras hechas en Madrid para la botica, todas ellas justificadas, que fueron aprobadas. Entre las compras figuraba un nuevo botamen comprado en Madrid.

Este hecho indica que si el botamen de la botica llegó a 1835, como es de suponer según lo que habían indicado los monjes, el botamen no llegó a 1840. En esos cinco años el botamen desapareció, se rompió, se destruyó, se vendió, se repartió, se ocultó o se dispersó. No debemos olvidar que sería probable que el botamen llevara los signos de su procedencia cisterciense, quizá

60 Actualmente sede de los Juzgados.

el castillo o el emblema de las tres piedras o el báculo abacial o escudos aragoneses o varios de ellos y alguna inscripción al respecto, por lo que pudiera parecer poco apropiado para ser reutilizado fuera del monasterio definitivamente exclaustrado.

En 18 de junio de 1840 Manuel Telesforo Monge escribió a la Junta Municipal de Beneficencia de Calatayud exponiendo que había pasado un mes y medio sin recibir la licencia que solicitó desde su nombramiento de Profesor de Farmacia de los Hospitales Reunidos de Calatayud. Criticó su situación denunciando que era un simple guarda-almacén de drogas y que no podía continuar como farmacéutico.

Así las cosas, en el mes de septiembre de 1840 la botica del Monasterio de Piedra fue trasladada al Hospital de Calatayud. Así puede colegirse de la documentación hallada⁶¹ en la que se incluía la “Relación de los gastos ocurridos en la traslación de la Botica de Piedra al Hospital de esta Ciudad”, firmada en Calatayud el 1 de octubre de 1840 por Manuel Soria. Especificaba Soria que se habían realizado dos viajes y que ocupó cuatro días en ese traslado. El viaje se realizó a través de Munébrega, y para trasladar la botica se emplearon caballos, que montaron el propio Soria y un acompañante, y mulas y burros para el acarreo de los enseres. Ascendió a un total de 2013 reales de vellón.

En el primero de los viajes fueron Manuel Soria y López, y en el segundo se sacó la prensa, que debió ser llevada a lomos de caballería. Los viajes se realizaron por la carretera de Munébrega, población donde se pararon y que está situada a mitad de camino entre Calatayud y el Monasterio de Piedra. Los gastos que se relacionaron fueron los de manutención de Soria y López, cebada para los caballos, sogas y clavos, una navaja de Albacete, una cantidad entregada al hijo del guarda del Monasterio de Piedra, una cantidad que se entregó al viñador y al muchacho que guió el caballo hasta Munébrega, a Andrés, dueño del caballo y a Lázaro, dueño de las mulas, por las dos yuntas de burros, por la yunta compuesta de mayor y menor, al que llevó a Soria y por una mula, por la bebida de los conductores en Munébrega, por sacar la prensa, por pagar a Aniceto Andrés por los días que fue el caballo a Piedra y por el gasto de Soria durante los cuatro días que empleó en trasladar la botica de Piedra a Calatayud.

El licenciado Monge no debía estar contento en Calatayud y el 10 de febrero de 1841 escribió a la Junta de Beneficencia diciendo que su salud estaba bastante deteriorada por los trabajos largos y asiduos que había empleado para establecer la oficina de Farmacia de los Hospitales Reunidos y que deseaba trasladar su residencia a la Corte, lugar donde pretendía regresar. Presentó la renuncia de Profesor de Farmacia, pidió certificado de conducta y se marchó⁶².

¿Qué pasó con la última enfermería de Piedra? Volvemos a preguntarnos.

En el año 1840 el oscense Valentín Carderera visitó Piedra y dibujó una vista del monasterio y de algunos de los edificios. Uno de ellos se conserva en la Biblioteca Nacional⁶³, y los otros dibujos, sumamente interesantes, se conservan en el Museo Lázaro Galdiano de Madrid. Fueron publicados los textos y dibujos en 2013 por José María Lanzarote Guiral e Itziar Arana Cobos⁶⁴.

61 Bosqued, Pilar: *Traslación de la botica del Monasterio de Piedra a Calatayud en el año 1840 y la creación de la nueva botica para el Hospital de Calatayud en ese mismo año*. (Texto inédito)

62 Le sucedió en el mes de junio de 1841 Domingo Gil.

63 Lo di a conocer por vez primera en el año 2008.

64 Lanzarote Guiral, José María; Arana Cobos, Itziar: *Viaje artístico por Aragón de Valentín Carderera. Monumentos arquitectónicos de España. Dibujos de la Colección de Valentín Carderera de la Fundación Lázaro Galdiano, la Biblioteca Nacional de España y la Colección privada de la familia Carderera*. Zaragoza, 2013.

El que se conserva en la Biblioteca Nacional⁶⁵ muestra el paisaje que circunda al monasterio y la fachada de la iglesia, pero apenas se aprecian otros edificios.

Carderera dijo que dibujó por la tarde la biblioteca, adonde volvió al día siguiente e hizo el registro de los libros, algunos de los cuales se ven en los estantes de la derecha⁶⁶. Sabemos que existían libros de medicina y es probable que en esa biblioteca estuvieran los libros sobre medicina y farmacia que se reseñaron en los libros de cuentas, como son el de Villalobos comprado en enero de 1699, y en los años 1824-1825 la *Farmacopea de Palacios*, la *Farmacopea Hispana* y la *Farmacopea Matritense*. También el *Libro de Medicina* de Lerroy, que costó 22 reales vellón.

Afirmó Carderera que se hospedaron en la cillerería, que como ya se ha visto era el edificio que estaba a continuación de la entrada de la portería, entrando a su mano derecha, y que los que entonces viajaron a Piedra formaban una comitiva de unas 20 personas, entre las que estaban “Montadas (*sic*), don Jaime, el de Zaragoza, el otro hermano de Barcelona y otro hermano más joven. La señora del primero, hija de Mariñosa, de Zaragoza”. Carderera se marchó de regreso a Calatayud, pasando por Munébraga.

En relación a los Muntadas, y como hemos visto, Gayangos indicó que en 1850 los Muntadas tenían en su poder “hacinados gran número de pergaminos y antiguos apreciables documentos correspondientes todos al archivo de aquel monasterio”, que estaban bajo su buena fe⁶⁷, de custodia, se entiende.

Dos años más tarde de la visita de Carderera del año 1840, en el año 1842 se publicó un artículo en el *Semanario pintoresco español* con un grabado en el que se ven los edificios del monasterio de Piedra⁶⁸, entre ellos la fachada del edificio señalado con el número 17 en el plano de Torcal de 1824 donde se indicaba que se localizaba la botica, el taller y la herrería con sus corrales.

A pesar de que el dibujo presenta una panorámica forzada y ejecutada por mano poco precisa, nos desvela algunas noticias respecto a los edificios que probablemente se corresponderían con la enfermería y la botica.



Semanario pintoresco español, Madrid, 1842.

65 *Ibidem*, p. 88.

66 *Ibidem*, p. 147.

67 Ver nota 10.

68 *Semanario pintoresco español*, 6 de noviembre de 1842, pp. 357-359.

En el dibujo se aprecian siluetas de árboles de alto fuste detrás del edificio que se representa al fondo, el cual se corresponde con el edificio que en el plano de 1824 se atribuía a la botica y herrería con algunos corrales y que presenta ciertas semejanzas con el del monasterio, también cisterciense, de Santas Creus en Tarragona.



Izquierda: detalle del dibujo anterior. Derecha, detalle de tarjeta postal: "Monasterio de S.ANTAS CREUS. Plaza de la clausura exterior."

Ocho años después de que los cistercienses se fueran definitivamente del monasterio de Piedra se anunció el 22 de mayo de 1843 el remate para el 28 de junio de las seis porciones en que se habían dividido los edificios del Monasterio de Piedra. Se volvió a anunciar el 28 de diciembre de 1843⁶⁹.

En el anuncio se describe la primera porción de las seis, que era la de la entrada con la servidumbre de dar paso a lo restante del edificio, dejando el oratorio a la izquierda para que, en el caso de que habitara gente, pudiera servir de iglesia, y en cuya entrada pudiera habitar un colono, la cual constaba de la cocina y cuartos sobre dicha entrada hasta confinar con el extremo del oratorio y casa de la Cillerería o administración.

La segunda porción era la que "se compone de los corrales, que son útiles para cerrar ganado, unidos a la casa Botica, el abrevador y cementerio, en cuya parte del edificio pueden habitar pastores". Esto indica que el edificio de la botica seguía existiendo en el año 1843, a pesar de que los utensilios y útiles de la farmacia se hubieran trasladado en 1840 a Calatayud. También indica la ubicación del cementerio en el lugar que ya hemos visto y tal y como ya hemos dicho.

La tercera porción la componían las cocheras, graneros y bodega vinaria con sus cubas, unida a la bodeguilla del agua. Esta bodeguilla de agua, depósito subterráneo de agua, coincide aproximadamente con la ubicación del pozo que el pintor Carlos de Haes mostraba en su pintura *Patio del Monasterio de Piedra*⁷⁰.

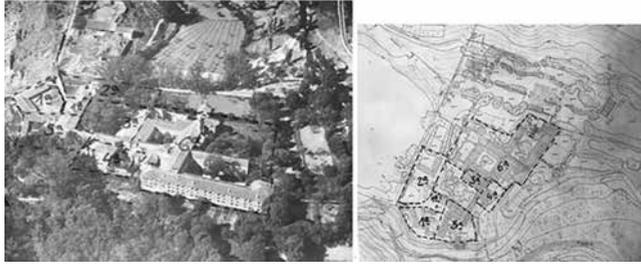
La cuarta era el molino harinero que tenían los monjes para su abastecimiento, el horno de cocer pan, incluido el granerillo, que debían ser reparados. Esta parte se volvió a sacar a subasta en septiembre de 1849 por quiebra de Antonio Arnés. Ha sido recientemente restaurada y acondicionada para uso hotelero y turístico.

La quinta era la casa de la Cillerería o administración con el corral grande, de la que se especificaba que era lo mejor del edificio pero que por estar en un sitio despoblado no se le podía dar el valor que se le daría en una población. Este debió de ser el edificio donde se alojó la comitiva que viajó con Carderera y los Muntadas en el año 1840.

69 BOPZ, 28 de diciembre de 1843.

70 Ver: Bosqued Lacambra, Pilar: *Carlos de Haes en Aragón y en el Monasterio de Piedra. Estudio del paisaje de antaño y actual*. En: "ACADEMIA". Boletín de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando. Primer y segundo semestres de 2012-2013, números 114-115, p. 131.

La sexta, y quizá más importante, era todo el convento, con la iglesia, enfermería y cuanto existía en dicho lugar, apuntando que no se le podía dar otro destino que el de la demolición para utilizar los materiales, que deberá ejecutar el comprador y dejar los escombros que no se quiera llevar bien aparejados, de modo que forme una superficie de casquete esférico, con el fin de no dar vestigios que puedan ser abrigo de malhechores. Tremendo el destino asignado a los edificios.



Croquis de la autora sobre fotografía aérea y plano, no actualizados, con las superficies aproximadas de las seis porciones en que se dividieron los edificios que se señalaron para la subasta.

Se especificaba que “los compradores de todos los edificios expresados son obligados a hacer desaparecer de las torres o campanarios y de las fachadas de los mismos todo emblema o aspecto significativo de su anterior destino conforme a lo prevenido de la junta superior de venta de bienes nacionales en orden de 29 de octubre de 1842”.

El 8 de enero de 1844 se volvió a señalar el remate en Zaragoza para el día 30 de enero por quiebra de Joaquín Hernández de las 6 porciones en que había sido dividido el Monasterio de Piedra, que se volvieron a sacar a subasta por el mismo precio⁷¹.

En 1846 parte del edificio debía seguir en pie, aunque desconocemos el estado en que se encontraba. Así puede apreciarse en el plano firmado en Calatayud en el año 1846 por el agrimensor Eugenio Rubio⁷², quien fue profesor de primera educación, y se hizo agrimensor por la Real Academia de San Luís de Zaragoza. Trabajó como tal en Torrijo y solicitó vecindario en Calatayud, lo que se le concedió. Eugenio Rubio, el cual hizo el catastro de Calatayud, coincidió en 1840 con los Muntadas y otras personas más, entre ellos Valentín Carderera, como así lo escribió.

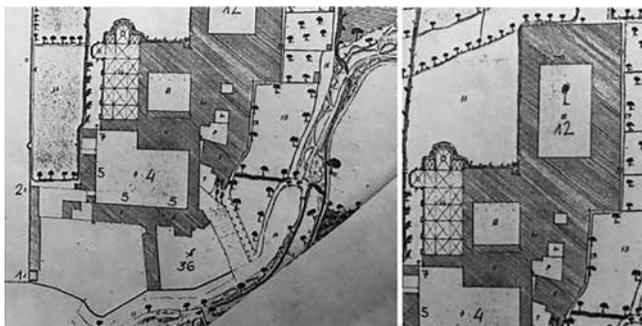
En ese plano del agrimensor Rubio de 1846, año en que se examinó de maestro de obras en la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando de Madrid y cuyo título obtuvo, se observa la plaza y la entrada a la huerta, pero la denominación de la superficie señalada en el plano de 1824 donde se encontraba la botica, ha desaparecido para dar paso a la cillerería y habitación para el administrador. Al parecer, se abrió parte de esa edificación para dar una entrada moderna hasta la “plaza de entrada con habitación en su perímetro p^a los criados y sirvientes”. Por su parte, la entrada a la huerta se conservaba en el mismo lugar.

En las dos imágenes siguientes, he destacado con el número 1, la “entrada antigua al Monasterio”, con el 2 la “Entrada moderna”, con el 4 la “Plaza de entrada con habitación en su perímetro para criados y sirvientes”, con el 5 la “Cillerería o habitación para el Administrador” (que se correspondía con todos los edificios que cerraban la plaza por dos de sus lados), con el 7 la “Entrada a la Huerta”, con el 36 el extenso “Corral de la Cillerería”. Con el número 12: “Plaza

71 BOVBN n° 1659, 8 enero 1844.

72 Fue también propuesto perito de las tierras del monasterio de Piedra en 1838.

de San Martín en su fondo se halla la enfermería en sus costados los claustros y en su frente una magnífica escalera de dos tramos”, lo que parece que deja bien explícito el lugar donde se encontraba la enfermería en ese momento.



Detalles del plano de Eugenio Rubio, 1846.

No nos detendremos en el complicado proceso de compras, cesiones y pagos. Destacaré una vez más que en el momento de aprobarse los pagos, se añadía que el rematante debía procurar hacer desaparecer del edificio todo signo exterior que denotara su anterior destino. Por fortuna, todos los derribos que parece que se exigieron en el momento no se llevaron a efecto ni a rajatabla.

En diciembre del año 1857 el arquitecto Miguel Jelinek, natural de Igualada, quien trabajó como arquitecto municipal para el ayuntamiento de Zaragoza donde coincidió con Jaime Muntadas, levantó y firmó junto con su hijo Faustino, agrimensor, varios planos de las propiedades rústica y urbana de Pablo Muntadas en el Monasterio de Piedra. Uno de los planos, cuyo detalle se puede ver en el centro de las imágenes que se incluyen abajo, descubría el probable edificio de la enfermería ya derribado o, al no ser propiedad de Pablo Muntadas, no reflejado como tal en el plano de sus propiedades. También se constata la desaparición de otros edificios que Torcal y Rubio incluyeron en sus dibujos.



Izquierda: Detalle del “Plano superficial del suprimido Monasterio de Piedra en el que se comprende todo lo que se halla dentro del perímetro de cerca...”. Firmado por Eugenio Rubio en Calatayud, 23 de junio de 1846.

Centro: Detalle del plano firmado por los señores Jelinek, en Zaragoza, 14 de diciembre de 1857.

Derecha: fotografía aérea con la indicación dudosa de las desaparecidas botica y enfermería.

Por su parte, en ese plano de Jeliner de 1857 se muestra de nuevo la puerta de entrada hasta el patio, o Plaza mayor, de manera similar al plano de 1846, y a la que puede verse actualmente. No se menciona la botica.

No tenemos imágenes fotográficas del monasterio de Piedra de esa época. Disponemos de las vistas pictóricas tomadas por el pintor paisajista Carlos de Haes, amigo de los Muntadas, quien estuvo en Piedra, al menos, en 13 ocasiones, entre los años 1856 y 1883, pero en sus panorámicas y pinturas no muestra apenas los edificios que aquí interesan ni por tanto tampoco la enfermería.

En una de las obras atribuidas a Haes, erróneamente titulada como “Un corral”, se puede ver el portón o la entrada moderna abierta, así señalada como tal en el mencionado plano de 1857. Esta pintura del insigne paisajista, confrontada con la del plano de 1826, la del grabado publicado en 1842, la de los planos de 1846 y 1857 y una imagen actual de la plaza, permite acercarnos al aspecto que debió tener el exterior del edificio donde probablemente se ubicaba la botica en el siglo XIX, si es que estuvo allí.



Izda: Un corral [título erróneo]. Óleo sobre papel pegado a lienzo atribuido a Carlos de Haes que puede verse en: <http://www.todocoleccion.net/arte-pintura-oleo/carlos-haes-un-corral-aragon~x22795898>. Fecha hacia 1872 [última consulta, marzo 2017]. Derecha: portalón y a ambos lados dependencias privadas cerradas con puertas de uso privado, Monasterio de Piedra. Fot. autora.

Carlos de Haes se retrató en la Plaza, junto al muro del actualmente conocido como palacio abacial, antiguamente cillerería, mirando hacia las arcadas donde están los restos del edificio que cerraba la plaza por aquel sitio, es decir, mirando hacia donde se indicaba en el plano de 1824 que estuvo la farmacia, y teniendo por detrás de su cabeza la vista que representó en otro de sus cuadros, ya mencionado, titulado como *Patio del Monasterio de Piedra*⁷³.

En esa fotografía de Haes tomada en 1886 que puede verse en el catálogo del Museo del Prado⁷⁴, se puede ver la parte inferior de las columnas que flanquean la monumental puerta que da acceso al edificio, falsamente llamado palacio abacial, que conduce al pasillo o corredor desde el que antaño se entraba a la visita del parque, vergel y jardín.

⁷³ Ver: Bosqued Lacambra, Pilar: *Carlos de Haes en Aragón y en el Monasterio de Piedra. Estudio del paisaje de antaño y actual*. En: “ACADEMIA”. Boletín de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando. Primer y segundo semestres de 2012-2013, números 114-115, p. 131.

⁷⁴ Gutiérrez Márquez, Ana: *Carlos de Haes en el Museo del Prado*. Catálogo razonado. Museo del Prado, Madrid, 2002, p. frontis portada.

Esta portada arquitectónica, neoclásica y atribuida por algunos autores como una obra de finales del siglo XVIII, en la década de 1790, y por otros a principios del siglo XIX⁷⁵, guarda semejanza con la del notable edificio de Calatayud que hoy día alberga el *Casino Bilbilitano* y que recibe el nombre de Palacio de Warsage⁷⁶, en la céntrica calle de la Rúa o calle Dato. La Junta de Beneficencia de Calatayud cedió su uso en 1850 a la *Sociedad del Recreo*, antiguo *Liceo*⁷⁷.

El conocido como palacio de Warsage está coronado con escudo, del que se arrancó en algún momento el motivo que estaba labrado, y presenta emblemas de carácter militar a ambos lados del escudo.

Estos dos edificios, que fueron utilizados en algún momento como hospitales, fueron ambos dos regentados en el siglo XIX por la Junta de Beneficencia de Calatayud. La relación del Monasterio de Piedra con la ciudad de Calatayud quedó también establecida en el pago que el ayuntamiento bilbilitano adeudaba al monasterio por unas casas en la ciudad que servían de cárceles⁷⁸. En relación a este asunto, el Monasterio de Piedra, del cual ya hemos reseñado cargos en las cuentas consultadas relacionados con la alcaidía, y la ciudad de Calatayud guardan un evidente pasado común.

Sin embargo, el corredor o pasillo parece estar directamente relacionado con el corredor que hubo en el Monasterio de Poblet que unía el palacio del Abad a la iglesia y también con las reformas arquitectónicas que Muntadas comenzó a partir de 1871 para acondicionar el monasterio para proporcionar alojamiento a los huéspedes⁷⁹.

Así las cosas, desconocemos el motivo, el modo y el momento exacto en que la enfermería del Monasterio de Piedra se derribó. El caso es que en el libro sexto de Nuévalos del Registro de la Propiedad se inscribió la propiedad con los edificios, especificándose los tablares de la botica y, a continuación de la huerta del “tablar mayor redondo”, la huerta de la enfermería, lo que parece indicar una vez más la proximidad de una con otra.

Por su parte, Leandro Jornet, seudónimo de J. Federico Muntadas, publicó en Madrid, sin fecha reseñada, al parecer hacia finales de 1871 o 1872⁸⁰, que todos los edificios de Piedra se encontraban “en buen estado, salvo la iglesia y lo que fue enfermería”. Unos años después, en una publicación francesa del año 1879 se declaraba que la enfermería había sido totalmente demolida, a pesar de que se indicaba que el monasterio estaba todavía en un estado de conservación calificado como “maravilloso”⁸¹. El caso es que con la desaparición del edificio, la enfermería de los monjes dejó de existir en el monasterio.

75 Se ha publicado el nombre del arquitecto Agustín Sanz, pero Javier Martínez Molina, historiador del arte, investigador y experto en la vida y obra del mencionado arquitecto, asegura que no está documentada la afirmación de que la fachada del llamado Palacio abacial del Monasterio de Piedra sea obra de Agustín Sanz, aunque se le podría atribuir. Agradezco al mencionado historiador su opinión al respecto, recibida en conversación telefónica y autorizándome a incluir el comentario en este texto.

76 En ocasiones, Warsage, Versage, Bersage. Una placa en su fachada proporciona datos al respecto.

77 Se pensó inicialmente utilizar el edificio para construir en él un teatro, pero el terreno no era suficiente y se abandonó el proyecto.

78 Vicente de la Fuente (*op. cit.* p. 242) indicó que la parte superior de la Torre del Homenaje servía como “prisión de monjes díscolos o apóstatas”, pero no indicó dónde se ubicaba en Piedra una eventual prisión que hubiera podido ser utilizada para los que no fueran monjes.

79 Bosqued Lacambra, Pilar: *Valentín Cardenera en el Monasterio de Piedra*. (Texto inédito. Próxima publicación).

80 Ver nota 14. La segunda edición fue en 1872, y en la primera se incluye una referencia a una revista publicada en septiembre de 1871.

81 *Journal officiel de la République Française*, 1879.

Esta sorprendente afirmación nos informa que se había derribado por completo la enfermería, lo que unido a los análisis de los planos, a los datos de las cuentas y escritos que ya se han mencionado, entre ellas las que reflejaban que la enfermería tenía una cúpula, y el detalle del plano de Jeliner fechado en diciembre de 1857 que especificaba que una parte del edificio ya no existía o, quizá y por reseñar Jeliner sólo las propiedades de Pablo Muntadas, que ese edificio no era propiedad de Pablo, parece no dejar apenas dudas sobre dónde estuvo emplazada, probablemente, la enfermería. Los Jeliner reflejaron la ausencia de otros edificios que Torcal y Rubio habían incluido en sus planos.

Ateniéndonos a todo ello, podríamos explicar que la enfermería podría ocupar ese edificio y que desapareció entre el intervalo marcado por esos años de 1871 a 1879 y, siguiendo a la publicación francesa, siempre antes del año 1879.

Todo ello nos demuestra que la enfermería se derribó y que debía estar soleada en invierno y fresca en verano, lo que manifiesta la especial ubicación en el terreno y la aplicación, sabia y acertada, de la arquitectura a la medicina, o viceversa.

En las fotografías de abajo se muestra una de las alas del actual hotel que dan al llamado Patio de San Martín, en cuya parte inferior se ha acondicionado un spa. La Propiedad ha querido conservar restos de muros que parecen indicar el lugar desde donde se prolongaba el monasterio, es decir, la parte que fue derribada y que probablemente se correspondería, podría corresponderse, según los documentos y planos localizados, con la antigua enfermería monacal. La hipotética continuación del edificio de la enfermería haría precisamente en esa parte un giro de 90 grados rematado en su tejado por una cúpula, cerrando por ese lado la plaza de San Martín. En la imagen de la derecha, al fondo, se puede ver bajo los arcos de un porche de ingreso, la tienda para la venta de recuerdos y otros artículos.



*Izquierda: Detalle del dibujo publicado en 1842 con el posible edificio de la enfermería.
Derecha: Monasterio de Piedra, marzo 2018. Fot. autora.*

En el interior de la tienda, en una de las esquinas, aparece una parte de un edificio monacal, que podría corresponderse con el que Carlos Sarthou-Carreres definió como “profanada, una capilla de orden corintio”⁸².

⁸² Sarthou-Carreres, Carlos: *El Monasterio de Piedra*. Revista Mvsevm. Volumen V, nº 10. Barcelona, 1916-1917, p. 354.



Interior de la tienda de venta de recuerdos del Monasterio de Piedra, marzo 2018. Fot. autora.

Una fotografía de Ramos y Cobos de principios del siglo XX, titulada “Correos y Telégrafos” muestra la desaparecida oficina de Correos y Telégrafos que hubo en el Monasterio de Piedra, el antiguo Cuartel de la Guardia Civil, ubicado aproximadamente en la misma zona donde hoy día se levanta el moderno edificio-cuartel, que ya perdió su utilización como tal y que actualmente es de uso privado, y otras dependencias.



Izquierda: Tarjeta postal, M. Ramos y Cobos, MONASTERIO DE PIDRA 13.- Correos y Telégrafos. Derecha: antiguo edificio cuartel de la Guardia Civil, actualmente residencia privada. Fot. autora.

Sería probable que alguna de esas puertas de la tarjeta postal se correspondiera con la botica, aunque los familiares descendientes argumentan no saber nada al respecto, como hemos indicado al principio. Resulta curioso observar cómo los arcos que se ven en la fotografía de la izquierda aún se conservan en la actualidad. Las habitaciones que se localizan en las otras dos arcadas, las cuales permanecen en pie, están ocupadas por dependencias privadas para uso de la Propiedad.

La última referencia que tenemos de un botiquín en Piedra nos la proporcionó en 1896 el médico Mariano Pardina Gómez, director que fue de las aguas mineromedicinales de la Peña del monasterio de Piedra que se declararon como tal en 1883, cuando escribió en su “Memoria y cuadros estadísticos referentes a la temporada oficial del Monasterio de Piedra. Año 1896” que el propietario, Federico Muntadas, tenía “instalado en local adecuado para ello un buen botiquín” y que Pardina lo completó después de su llegada a Piedra “con algunos medicamentos que creí oportunos, que sumados a los que había antes harán un número de unos cincuenta ó sesenta, bien ordenados y en perfecto estado de conservación y pureza” y que con ellos podía “atender á toda clase de indisposiciones ó enfermedades repentinas”.

No hemos podido averiguar dónde estuvo ese botiquín, aunque sería probable que estuviera en las habitaciones cuyas puertas son los arcos que perduran, señalizada esa edificación en el plano de 1846 como antigua botica y que son las que actualmente se utilizan con carácter privado.

La presente aproximación histórica y artística a la medicina y a la botica del Monasterio de Piedra durante los siglos XVIII y XIX termina aquí.

Espero haber despertado su interés y deseo que cuando acudan al Monasterio de Piedra puedan percibir sobre el terreno los edificios lamentablemente desaparecidos, que puedan rememorar la vida monacal y evocar la intensa actividad sanitaria que tuvo el monasterio en el siglo XVIII y primer tercio del siglo XIX, asunto al que ahora hemos tratado de acercarnos a través de la historia y del arte y, sobre todo, tema que hemos intentado sacar del olvido.

Muchas gracias por su atención.

[Entregado el texto de la versión escrita para su publicación en marzo de 2018]

APÉNDICE DOCUMENTAL

(Se incluyen los nombres citados en los documentos del AHN consultados, seguidos entre paréntesis de los años en que aparecen relacionados en las cuentas consultadas).

RELACIÓN DE MÉDICOS:

Al médico [no dice nada más] (1698-1699). Al médico extraordinario [no dice nada más] (1698-1699). Doctor Juan Ibáñez (1698-1699). Dr. Francº Ibáñez (1698-1699). Francisco Ibáñez, médico extraordinario (1698-1699). Al médico, [no dice nada más] (1699-1700; 1700-1701). Al médico de Munébrega (1700-1701). Al médico de Ateca (1700-1701). Al médico, [no dice nada más] (1702-1703). Al médico del Monasterio [no dice nada más] (1703-1704; 1704-1705; 1705-1706). Martín Estevan, médico extraordinario (1706-1707). Médico de Munébrega (1706-1707). Médico de Milmarcos (1706-1707). Al médico [no dice nada más] (1760-1761). Juan Torres: (1803-1804). Médico de Cucalón: (1814-1815). Juan Ibáñez, de Nuévalos (1814). Joaquín Martín (1814). Millán Torrijo, médico del Partido (1815). Joaquín Martín (1816). Antonio Barat (1817, 1818). Antonio Turbica (1823-1824). Carlos Gorrioz (1823-1824; 1824-1825 y 14 de septiembre de 1826). Antonio Turbica, médico de Tiermas, (consulta de 3 días en febrero de 1828). Manuel Albacete, médico en Maranchón (consulta de 1 día en mayo de 1828). Judas Asensio, médico Calatayud (consulta de 1 día en mayo de 1828). Tomás López (se le paga en Zaragoza 1827-1828). Carlos Górriz (1827-1828; 1828-1829). Pedro Manero, médico de Calatayud (1829-1830). Carlos Gorrioz (1829-1830). Mariano Bayo, médico de Castejón (3 días septiembre 1830). Joaquín Lasmariás, médico de Aniñón (marzo 1831).

RELACIÓN DE CIRUJANOS:

Al cirujano de Nuévalos (1698-1699). Al cirujano, [no dice nada más] (1699-1700). Domingo Lozano, Nuévalos (1699-1700). Al cirujano extraordinario de Nuévalos (1700-1701). Antonio Guerrero (1700-1701). Cirujano de Nuévalos (1702-1703). Al cirujano [no dice nada más] (1703-1704).

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Domingo, cirujano de Nuévalos (1704-1705). Al cirujano del monasterio (1705-1706). Domingo Lozano, cirujano de Nuévalos (1706-1707). Juan Andrés (1706-1707). Domingo Lozano (1707-1708). Cirujano de Olbes (1750-1751; 1752-1753). Cirujano de Monterde (1753-1754). Manuel Aznar (1764-1765). Ignacio Ibáñez, cirujano de Nuévalos (1765-1766). Cirujano de Nuévalos (1803-1804). Cirujano de Monterde (1814?). Francisco Romero (1817, 1818). Jaime Cortés, cirujano de Monterde (1823-1824). Juan Ignacio Gascón (1827-1828). Julián Martínez, profesor cirujano en Calatayud (consulta 3 días febrero 1828). Joaquín Casao, cirujano de Maluenda (5 febrero 1829). Pascual Colás, cirujano de Ibdes (1828-1829; 1829-1830). Pascual Lázaro, cirujano de Monterde (4 días en 1829-1830, y en abril de 1831). Cirujano de Campillo (1831). Pascual Colás, cirujano de Ibdes (20 noviembre 1831). Cirujano de Monterde (1831-1832). Médico de casa (agosto 1832).

RELACIÓN DE MANCEBOS CIRUJANOS:

Antonio Guerrero (1703-1704). Joseph Pérez (1704-1705; 1705-1706). Inocencio Roxas (1741-1742). Manuel Gómez (1744-1745). Pedro Trigo (1747-1748). Sebastián Abinzano (1751-1752; 1752-1753).

RELACIÓN DE BOTICARIOS:

Miguel Celaya, Calatayud (1698-1699). Al boticario [no dice nada más] (1703-1704). Joachin Molinar (1764-1765). Boticario [no dice nada más] (1765-1766; 1766-1767). P. Luis Mendoza, administrador de Botica (1800-1801). Agustín Artieda (1814?). Boticario de Ibdes (1823-1824). Jaime Ruiz (1824-1825). Boticario de Ibdes (1824-1825). Artieda (se compran 4 docenas sanguijuelas, marzo 1828). Joaquín Gil (se le paga en Zaragoza 1827-1828). Fr. Juan Juste, (1831-1832).

RELACIÓN DE MANCEBOS/CRIADOS BOTICARIOS:

Miguel Lozano (1740-1741). Antonio Martínez (1742-1743). Pedro Pérez (1743-1744). Esteban Morales (1744-1745). Joseph de Peiro (1746-1747). Juan Peiro: (1747-1748; 1748-1749). Mathias Yus (1748-1749; 1749-1750; 1750-1751). Joseph de Arcos (1750-1751; 1751-1752; 1752-1753; 1753-1754). Vicente Blancos (1753-1754; 1754-1755; 1757-1758; 1758-1759; 1759-1760; 1760-1761; 1761-1762). Vicente Giner (1762-1763; 1763-1764).

RELACIÓN DE CRIADOS DE ENFERMERÍA:

Al muchacho de la enfermería (1698-1699). Joseph Pérez, de Campillo (1700-1701). Pedro Piqueras (1740-1741). Juan (Ioannes) Rojas (1740-1741). Inocencio Roxas (1742-1743). Manuel Torralba (1743-1744). Enfermero (1743-1744). Joaquín Ciría (1746-1747). Juan Ciría (1746-1747). Pedro Trigo (1746-1747); Pedro Trigo (1748-1749), enfermerillo. Juan Antonio Liria (1748-1749), enfermerillo. Juan Antonio Liria (1749-1750), enfermero. Sebastián Abinzano (1749-1750), enfermero. Inocencio Roxas (1749-1750), ayudante de enfermero.

Sebastian Abinzano (1750-1751), criado enfermería. Thomas Bernabe (1753-1754). Thomas Bernabe (1754-1755). El castellano (1754-1755). Ramón García (1755-1756). Vicente Blancas (1756-1757). Francisco Langa (1757-1758). Ignacio Sánchez (1758-1759). Roque Hernández (1759-1760; 1760-1761; 1761-1762; 1762-1763; 1763-1764). Enfermero, sobrino de Fr. Pedro

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

(1764-1765). Enfermero [no dice nada más] (1765-1766). Ignacio Ibáñez, cirujano de Nuévalos, hizo de enfermero (1765-1766). Fr. Malaquíás (1765-1766). Enfermeros seculares, [no dice nada más] (1766-1768). Francisco Hernández, (1767-1768). Carlos Lázaro (1791-1792). Pedro Luna: (1798-1799; 1799-1800; 1800-1801; 1801-1802; 1802-1803; 1803-1804; 1804-1805; 1806-1807; 1807-1808). Fr. Antonio Langa (1806-1807). Antonio Gómez (1814-1815). Antonio Blanco (1815, 1816, 1817). Francisco Romero (1817); Ignacio Pinar (1817-1818). Sebastián Cortés (1818-1819). Ignacio Cortés y su hijo (1818). Joaquín Rebollo, 1 día rasura (1819). Casiano (1819). Ignacio Girón (visitas y rasuras, 1819). Clemente Mata (1819).

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 20 DE ABRIL DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

EL CÁNCER
EN EL SECTOR SANITARIO DE TERUEL:
EXPERIENCIA DE UN REGISTRO DE TUMORES

POR EL
DR. D. JOSÉ ÁNGEL MUNIESA SORIANO
JEFE DE SECCIÓN DE ANATOMIA PATOLÓGICA
EN EL HOSPITAL OBISPO POLANCO DE TERUEL

PRESENTADO POR EL
ILMO. SR. D. GREGORIO GARCÍA JULIÁN
VICEPRESIDENTE Y ACADÉMICO DE NÚMERO

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza
Excelentísimos, Ilustrísima e Ilustrísimos Académicos Numerarios
Académicos Correspondientes
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades
Ilustrísimos Sres. Presidente y Secretario del Ilustre Colegio de Médicos de Teruel
Familiares del Dr. Muniesa
Compañeros, Señoras y Señores

En primer lugar, expreso mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Docta Corporación por haberme designado para presentar al Dr. D. José Angel Muniesa Soriano, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Obispo Polanco de Teruel, lo que para mí es un honor y un privilegio.

Don José Angel nace en Zaragoza el 2 de Agosto de 1960, en la Calle Caspe, del popular barrio de Las Delicias. Hijo de D. Mariano, natural del minero pueblo de Utrillas, y de Dña. Anuncia, nacida en el pequeño, pero encantador pueblo de Lechago, ambos de la provincia de Teruel, que configuran una excelente y ejemplar familia aragonesa.

Está casado con Carmen Gallardo Ganuza, en 1.985, compañera de Facultad y Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Son padres de 6 hijos, 2 varones y 4 mujeres, y, pronto, si Dios quiere, serán abuelos.

Los estudios de Primaria, hasta los 7 años, los realiza en el Colegio de las Hermanas de San José (más conocidas como Josefinas).

Posteriormente, y hasta COU, en el Colegio de los Salesianos de Zaragoza.

Cursa la Licenciatura de Medicina y Cirugía en nuestra Facultad de Medicina, entre los años 1977-1983, durante los cuales fue Alumno Interno de Histología y Anatomía Patológica (que fue cuando lo conocí y me percaté de su valía) y de Clínicas Quirúrgicas.

En 1983 obtiene una Beca de Formación de Personal de Investigación, del Ministerio de Educación y Ciencia.

La especialización en Anatomía Patológica, vía MIR, la realiza en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, actualmente Hospital Lozano Blesa, bajo la dirección del Profesor Dr. D. Santiago Ramón y Cajal Junquera (E.P.D.), entre los años 1983 y 1987.

Es Dr. En Medicina y Cirugía, por la Universidad de Zaragoza. Lee su Tesis Doctoral, titulada “El Cáncer en el Sector Sanitario de Teruel”, que fue calificada con Sobresaliente (o Apto) “Cum Laude”.

Fueron sus Directores el Profesor Dr. D. Santiago Ramón y Cajal Junquera , y la Profesora Dra. Dña. Milagros Bernal Pérez.

Trabaja como Facultativo Especialista de Área en el Hospital de Denia (1988-89).

Posteriormente en el Hospital Santiago Apóstol de Vitoria (1989-90) y, desde 1991 en su actual Hospital, Obispo Polanco de Teruel, en donde es ascendido a Jefe de Sección ese mismo año.

Es Profesor colaborador de la Escuela Universitaria de Enfermería de Teruel desde 2001 en las asignaturas de Anatomía y Biología.

Dirige con eficacia el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital que, antes, contaba con tres Patólogos. Actualmente son sólo dos, que él califica, con acierto, como “Patólogos de batalla”.

Participa en diferentes Comisiones del Hospital, especialmente en la Comisión de Tumores, de la que es su Presidente.

Es Autor de varias comunicaciones y publicaciones en Reuniones y Congresos de la S.A.A.P. (Sociedad Aragonesa de Anatomía Patológica) y de la S.E.A.P. (Sociedad Española de Anatomía Patológica), y es Director y Editor de la Revista “Boletín Oncológico del Área Sanitaria de Teruel”, entre los años 1995 y 2007, con 24 números, donde ha proporcionado información, general y específica, de los tumores en Teruel, y realiza una puesta al día en diferentes temas Oncológicos.

Además, realizó un número especial para el 50 Aniversario del Hospital, celebrado en el año 2003. La revista está en formato digital en la página web: WWW.BOLONCOL.COM.

Todo esto es la base de la importante y magnífica conferencia que a continuación vamos a escuchar.

El Dr. Muniesa es un Patólogo sólido, tanto en Tanatopatología como en Patología Quirúrgica, y Citopatología, destacando en Patología Digestiva y P.A.A.F. (Citología por Punción Aspirativa con Aguja Fina).

Don José Angel es una gran persona, un hombre bueno. Sus aficiones: la cinematografía, la informática y, sobre todo, pasear por la naturaleza, que tantas alegrías y bellezas le proporciona la provincia de Teruel, de la que, como el que les habla, está enamorado. Coincidimos en lo entrañable, especialmente de tres regiones: la Comunidad de Albarracín, con sus 36 Municipios (destaco el pueblo de Orihuela del Tremedal); el Bajo Aragón, con los pueblos de su famosísima “Ruta del Tambor”, al que pertenece mi pueblo natal, la Villa de Albalate del Arzobispo; y el incomparable Maestrazgo, con sus singulares pueblos, Ejulve, Cantavieja, Mirambel, la Iglesuela del Cid, y un pequeño, pero no invisible pueblo, la Cañada de Benatanduz (entre Villarluego y Cantavieja), en el que fue médico un Ilustre Académico Numerario de esta Real Academia: El Dr. D. Carlos Val-Carreres Guinda

¡Ah! sin olvidar su capital, Teruel, declarada Patrimonio Universal de la Unesco por su incomparable Arte Mudéjar, y sus estaciones de invierno Valdelinares y Javalambre.

Sras. y Sres., como es habitual en mí, cuando presento a un Patólogo en esta RAMZ, no haré ninguna pregunta al Dr. Muniesa, con la seguridad de que él contestará perfectamente a cuantas preguntas o intervenciones que ustedes realicen y demostrará que, con los dos prestigiosos servicios de Anatomía Patológica, el del Hospital de Alcañiz y el del Hospital Obispo Polanco... en Patología, Teruel ¡¡ También existe!!

Dr. Muniesa, muchas gracias por haber aceptado intervenir en esta Real Academia, le expreso todo mi afecto y me honro con su amistad.

A todos ustedes, muchas gracias por su atención. He dicho.

EL CÁNCER EN EL SECTOR SANITARIO DE TERUEL 1994-2015: EXPERIENCIA DE UN REGISTRO DE TUMORES

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad frecuente y con elevada mortalidad. La información epidemiológica sobre el mismo es muy importante para su conocimiento y para planificar las acciones necesarias y control. Una herramienta eficaz para ello son los Registros de Tumores.

OBJETIVO

Aportar información sobre la situación del cáncer en el Sector Sanitario de Teruel entre los años 1994 y 2015 a partir de los datos obtenidos por el Registro Hospitalario de Tumores (RHT).

METODOLOGÍA

Los datos del RHT se han utilizado para obtener las tasas de incidencia cruda y ajustada a la población mundial estandarizada, las tendencias de los tumores por localización, la extensión en el momento del diagnóstico, los tipos histológicos y otros datos, y se han comparado con los de otros registros nacionales y mundiales.

RESULTADOS

Entre los años 1994 y 2015 se han diagnosticado 11875 neoplasias malignas, 7145 en hombres y 4730 en mujeres (relación 1,5:1). El cáncer ha experimentado un aumento del 33% de forma global en estos 22 años. Las tasas de incidencias ajustadas a la edad de la población mundial estandarizada (IAJ) en el Sector de Teruel ha sido de 345,1 en los hombres y de 239,5 en la mujer. Para los hombres, las localizaciones más comunes han sido, por este orden: piel, próstata, colorrectal, pulmón, vejiga, leucemias/linfomas, estómago, laringe, labio, páncreas y riñón. Para las mujeres, han resultado: piel, mama, colorrectal, leucemias/linfomas, cuerpo de útero, cuello de útero, estómago, ovario, vejiga, páncreas y pulmón. La tendencia temporal para el cáncer es de aumento significativo global; en los hombres, el porcentaje de cambio anual (APC) es de +0,81 y, en las mujeres, el APC es de 1,88, aunque la pendiente se ha elevado mucho más en las mujeres en los últimos 5 años. Los tumores que están aumentando de forma significativa son, en el caso de los hombres, próstata y vejiga, en las mujeres, cuello uterino y pulmón, y, en ambos sexos, colorrectal, melanoma y riñón. Por el contrario, están disminuyendo significativamente el cáncer gástrico en ambos sexos y laringe y labio en el hombre.

CONCLUSIONES

La incidencia de cáncer en el Sector de Teruel se encuadra con las tasas de los países industrializados y es muy parecida a la media nacional. Las tendencias nos indican un incremento futuro, por lo que es muy importante centrar los esfuerzos en la prevención primaria y secundaria del cáncer: estilos de vida (dieta, tabaco, actividad física, vacunaciones) y medidas de diagnóstico precoz (cribados establecidos).

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades más importantes a nivel mundial por su frecuencia y trascendencia personal y familiar. Constituye la segunda causa global más frecuente de muerte y la primera en el sexo varón¹⁻². Es una enfermedad muy variable y multifactorial, debida a factores genéticos y a factores externos medioambientales, donde podemos intervenir. El estilo de vida (consumo de tabaco, alcohol, dieta, sobrepeso y obesidad, sedentarismo, exposición al sol), la exposición ocupacional a carcinógenos, la contaminación atmosférica, algunos agentes infecciosos y aspectos relacionados con la vida sexual, son algunos de los factores relacionados y que influyen en más del 35% de los cánceres³.

Una herramienta eficaz para aportar información referente a los tumores son los Registros de Tumores⁴. El primer registro comenzó a principios del siglo XVIII en Londres, como censo de pacientes con cáncer. En los primeros años del siglo XX, aparecen en Londres y Alemania registros de tumores en los que se recogen datos en forma de cuestionarios que se distribuyen por hospitales y consultas. El primer Registro Poblacional de Tumores se inicia en Hamburgo (1929), mediante un equipo de un médico y tres enfermeras que, de forma activa y con seguimiento, recogían la información de los pacientes con cáncer. Estos Registros Poblacionales fueron apareciendo por otros sitios de Europa y América en años posteriores. El primer Registro Poblacional en España aparece en Zaragoza, de la mano del Dr. A. Zubiri Vidal⁵ y sus resultados comienzan a publicarse en el volumen III de "Cancer incidence in five continents".

El objetivo principal del estudio es ofrecer información sobre la situación del cáncer en el Sector Sanitario de Teruel entre los años 1994 y 2015, para conocer su incidencia, epidemiología, tipos histológicos, extensión y tendencias temporales, proporcionando datos comparativos con otros registros de tumores de nivel nacional y mundial.

METODOLOGÍA

El Registro de Tumores del Hospital Obispo Polanco de Teruel es un registro de ámbito Poblacional, porque recoge todos los tumores malignos diagnosticados y/o tratados en el Sector de Teruel. El Mapa Sanitario de Aragón está dividido en 8 sectores, cada uno con su respectiva área geográfica y centros de atención. El Sector de Teruel tiene al Hospital Obispo Polanco como centro especializado de referencia tanto del ámbito público como privado. En el Sector de Teruel están incluidas 15 Zonas de Salud (Albarración, Alfambra, Aliaga, Báguena, Calamocha, Cedrillas, Cella, Monreal del Campo, Mora de Rubielos, Mosqueruela, Santa Eulalia del Campo, Sarrión, Teruel urbano y rural, Utrillas y Villel), además del Rincón de Ademuz (Valencia) y la Zona del Alto Tajo (Guadalajara). En total 183 poblaciones, con una población total de 82.274 habitantes (INE 2010), una extensión de 10.948,7 Km² y una media de 9,4 hab/Km². El 45%⁶ de la población se encuentra en Teruel (ciudad) y predominan los municipios con menos de 500 habitantes (solo 10 municipios tienen más de 1000 habitantes). La pirámide de población es de configuración invertida, con una base estrecha que se agranda hacia su zona media y un

crecimiento demográfico que en muchos años es negativo. La estructura económica de la zona depende fundamentalmente del sector servicios y de la agricultura, con una emergente industria agroalimentaria. El sector de la minería cada vez es menor y sin visos de compensación.

El Registro de Tumores del Hospital Obispo Polanco se inició en el año 1994, siguiendo las directrices de la IARC (International Agency for Research on Cancer) y de la IACR (International Association of Cancer Registries)⁴, teniendo como fuente los informes de Anatomía Patológica y el Servicio de Documentación Clínica. Para la información sobre la incidencia de los tumores se han utilizado la hoja de cálculo Microsoft Excel y el programa de estadística/epidemiología Epi Info v7.1 del CDC (Centers for Disease Control and Prevention)⁶, expresándola como *tasas* (número de casos por 100.000 habitantes / año) *crudas* (TCR) o *ajustadas* (TAJ) a la población mundial estandarizada. Para las *tendencias temporales* se ha empleado el programa Joinpoint Regression, v4.3, del National Cancer Institute, expresando esta tendencia como APC (porcentaje de cambio anual)⁷.

La información relacionada con el tipo histológico del tumor se ha recogido mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (2ª y 3ª edición^{8,9}, de la OMS y para la extensión del tumor se ha recurrido a la clasificación TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y UICC (Committee of the International Union Against Cancer) (6ª y 7ª edición)¹⁰⁻¹¹.

La información sobre la mortalidad se ha extraído y elaborado a partir de las memorias anuales "Mortalidad en Aragón", de la Dirección General de Salud Pública de Aragón (2010-2014)².

RESULTADOS

A. GENERALES

Entre el año 1994 y 2015 se han detectado 11.875 neoplasias malignas en el Sector de Teruel, 7.145 en hombres y 4.730 en mujeres (relación 1,5:1), con una edad media de 70,1 y 67,9, respectivamente. La incidencia global expresada como TCR ha sido de 768,3 en hombres y 519,3 en mujeres, y la TAJ de 345,1 y 239,5. Por orden de frecuencia y localizaciones, los tumores más frecuentes globalmente han sido los de piel (21,5%), colorrectal (12,8%), próstata (10,9%), glándula mamaria (8,6%), pulmón (7,2%), vejiga (6,8%), leucemias y linfomas (5,8%), estómago (4,4%), cuerpo de útero (2,3%), páncreas (2%) y laringe (1,8%). Por sexos, en el hombre han resultado piel (19,9%), próstata (18%), colorrectal (13,7%), pulmón (10,7%), vejiga (9,4%), leucemias y linfomas (5,7%), estómago (4,5%), laringe (2,8%), labio (2,1%) y páncreas (1,9%); y en la mujer, piel (23,9%), mama (21,2%), colorrectal (12,1%), leucemias y linfomas (5,9%), cuerpo de útero (5,7%), cérvix (5%), estómago (4,1%), ovario (3,3%), vejiga (2,8%), páncreas (2,2%) y pulmón (1,9%) (Tabla 1).

La tendencia global de los tumores es ascendente con un APC del +1,25 (IC95% 0,6 a 1,9) (fig. 1) para las tasas ajustadas y del +1,50 (IC95% 0,9 a 2,1) para las tasas crudas, ambas estadísticamente significativas. La tendencia para los hombres ha sido +0,82 (IC95% 0,1 a 1,6) para las tasas ajustadas (fig. 2) y +1,28 (IC95% 0,6 a 2,1) para las crudas. La tendencia temporal para las mujeres ha resultado +1,88 (IC95% 1,2 a 1,6) en tasas ajustadas (fig. 3) y +1,83 (IC95% 1,3 a 2,4) en crudas. En estos 22 años, el número de tumores se ha incrementado un 33% globalmente: 28,2% en los hombres y 40,3% en las mujeres.

Se han detectado puntos de inflexión en las tendencias, para los hombres a partir del año 2001 el APC ha sido de +0,54 (IC95% 0,0 a 1,8) (tendencia ascendente pero con estabilización),

mientras que en la mujer, la tendencia ha aumentado después del año 2011, con un APC de +4,33 (IC95% -1,3 a 10,3) (tendencia ascendente franca).

B. POR LOCALIZACIONES:

b-1. Cáncer de piel:

Han sido los tumores más frecuentes (21,5%), tanto en hombres (19,9%) como en mujeres (23,9%). La TAJ es de 60,6 en hombres y de 42,9 en mujeres. La edad media es de 75 años (DE 13,4) con un ascenso rápido a partir de los 55 años. El 93,9% han correspondido a epitelomas (58,9% carcinomas basocelulares y 35% de carcinomas epidermoides). La APC ha sido de +0,88 en hombres (IC95% -0,4 a 2,2) y +0,67 en mujeres (IC95% -0,9 a 2,3), no estadísticamente significativas.

A los melanomas apenas les corresponde el 5% de los tumores de piel, pero tienen especial importancia por su significación clínica y tendencia creciente, con un APC de +6,9 (IC95% 3,2-10,8), estadísticamente significativo.

b-2. Cáncer colorrectal:

La localización tumoral más frecuente, después de la piel, considerando globalmente ambos sexos (13,7%, TAJ de 32,4) y que causa más mortalidad (15,5% de los éxitos por cáncer). Afecta más al hombre (relación ♂ 17: ♀ 1). La edad media es de 73 años (DE 11,8), con ascenso de la curva a partir de los 45-50 años. El 61% de los tumores se han localizado a nivel distal (sigma y recto), pero se aprecia una tendencia al alza en colon derecho (APC +4,7). El 54,6% de los cánceres se diagnostican en estadios III y IV.

La tendencia temporal del cáncer colorrectal es al aumento, con APC de tasas ajustadas de +3,5 (IC95% 2,2 a 4,7) en el hombre y +2,3 (IC95% 0,7 a 3,9) en la mujer, estadísticamente significativas.

b-3. Cáncer de próstata:

Es el cáncer más frecuente en el hombre, después de la piel (10,9% de todos los tumores y 18% en el hombre, TAJ de 55), y la tercera causa de fallecimiento por cáncer (TAJ de 18,7; 8,4% de los éxitos). La edad media es de 71,6 (DE 8,2), con un ascenso rápido de la curva de edad a partir de los 55 años.

La tendencia temporal es ascendente con APC de +2,6 (IC95% 0,3 a 5), aunque se constata una tendencia a la estabilización no estadísticamente significativa desde el año 2006.

b-4. Cáncer de mama:

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer, después de la piel (8,6% de todos los tumores y 21,2% en la mujer, TAJ de 62,5). La relación entre hombres y mujeres es ♂1: ♀55,8. Es el tumor con mayor mortalidad por cáncer en la mujer (TAJ de 13,2; 12,5% de éxitos) y la sexta causa de muerte por cáncer en general (4,5% de los tumores). La edad media de aparición es de 63,9 años (DE15,1) con ascenso a partir de los 40 años. En el grupo de edad del cribado, entre los 50 y 69 años, se encuentra el 37,6% de las pacientes con cáncer de mama; por debajo de los 50 años el 21,9% y por encima de los 69 años el 37,6%.

En lo referente a la extensión en el momento del diagnóstico, el 8,8% se encontraban en estadio 0 ("in situ"), el 19,2% en I, en el II el 46,2%, en el III el 21% y en el IV el 4,8%. El 46,3% de las pacientes tenían algún ganglio con metástasis.

La tendencia es ascendente APC +1,5 (IC95% -0,6 a 3,7), pero de forma no estadísticamente significativa.

b-5. Cáncer de pulmón:

El cáncer de pulmón es el quinto en frecuencia global (7,2%; TAJ de 20,3) y el cuarto en el hombre (10,7%, TAJ de 36,6). La relación hombre / mujer es de ♂8'3:♀1. Es la primera causa de muerte por cáncer en el hombre (TAJ de 49,2; 20% de exitus). La edad media es de 69,6 años (DE 11,3) con ascenso rápido de la curva después de los 45 años.

El 85% de los tumores se diagnostican en estadios avanzados: 32% en estadio III y 53% en IV.

La tendencia en la mujer es francamente ascendente, con APC de tasas crudas de +7 (IC95% 3,3 a 10,8), estadísticamente significativa, y de +3,3 (IC95% -0,7 a 7,4) con tasas ajustadas.

b-6. Cáncer de vejiga:

El cáncer de vejiga tiene una elevada incidencia en nuestro entorno, resultando la sexta localización en frecuencia (6,8%; TAJ de 17,3). Es más frecuente entre los hombres, con una relación ♂5'1:♀1. La edad media al diagnóstico es de 71,6 años (DE 11,5). Es la octava causa de muerte por cáncer (4,3%).

El 68% de los cánceres de vejiga se diagnostican en estadios iniciales (Ta y T1).

La tendencia temporal en el hombre es de aumento significativo con APC +1,8 (IC95% 0,3 a 3,2), pero con orientación a la estabilización desde el año 2013. La tendencia en la mujer es de estabilidad con APC -0,3 (IC95% -3,3 a 2,9).

b-7. Cáncer gástrico:

El cáncer gástrico supone el 4,4% de todos los tumores (TAJ de 10,8). La relación hombre/mujer es de ♂1'7:♀1. La edad media de aparición es de 72,1 años (DE 12,1), con ascenso a partir de los 50 años. Es la cuarta causa de muerte por cáncer (5,5%) y la quinta con tasas ajustadas (TAJ de 8,2).

La extensión al diagnóstico es de 1,3% en estadio 0 ("in situ"/intramucoso), 29,9% en estadio I, 10,8% en estadio II, 28,5% en III y 29,5% en IV.

La tendencia es de significativo descenso en ambos sexos, con APC en el hombre de -2,8 (IC95% -4,6 a -0,9) y en la mujer de -4 (IC95% -6,2 a -1,8).

b-8. Neoplasias hematolinfoides:

Leucemias y linfomas constituyen el 5,8% de las neoplasias malignas (TAJ de 16,8) y 6,9% de los fallecimientos por cáncer. La edad media es de 67,9 (DE 16,8), con pico de frecuencia en los 75 años, pero con pequeñas elevaciones en edades más jóvenes. La relación de sexos es ♂1'4:♀1, ligeramente mayor en los hombres. El 77% son de origen linfóide y, de ellas, el 83% de diferenciación B.

En el estudio las tendencias temporales son de ascenso, pero sin ser estadísticamente significativas.

b-9. Cáncer de cuerpo de útero:

El cáncer de cuerpo de útero, la mayoría del endometrio, supone el 2,3% de todos los tumores malignos, el 5,7% en la mujer (TAJ de 16,1), el tumor más frecuente del aparato genital femenino. Constituye el 4,9% de los fallecimientos por cáncer en la mujer. La edad media es de

65,4 años (DE 10,6), con ascenso después de los 45 años. El 83,1% de los tumores son adenocarcinomas de tipo endometriode y el 82,9% se diagnostican en estadio I.

Su tendencia temporal está estabilizada con un APC de -0,26 (IC95% -2,1 a 1,6).

b-10. Cáncer de ovario:

El cáncer de ovario significa el 1,3% de todos los tumores y el 3,3% en la mujer (TAJ de 9,6) y supone el 4,1% de los fallecimientos por cáncer. La edad media es de 63,7% (DE 16,2). La curva de edad se eleva lentamente a partir de los 40 años. La mayoría de los tumores se originan del epitelio de superficie y el 60,6% son de tipo seroso. El diagnóstico es en estadios avanzados.

b-11. Cáncer de laringe:

Supone el 1,8% de los tumores (TAJ de 5,7) y el 1,6% de los exitus. La edad media es de 63,9 años (DE 11,3), con un ascenso rápido de frecuencia a partir de los 40-45 años. Es un tumor que afecta mucho más a los hombres, con una relación ♂25'4:♀1. La extensión en el momento del diagnóstico es 3,4% en estadio 0, 32,3% en I, 20,5% en estadio II, 28% en estadio III y 15,7% en estadio IV. El 95,7% han correspondido a carcinomas de células escamosas.

La tendencia temporal es de claro descenso con un APC -3,97 (IC95% -6,2 a -1,6).

b-12. Cáncer de cuello uterino:

Las neoplasias de cérvix (“in situ” e infiltrantes) suponen el 2% de todos los tumores, el 5% en la mujer. Como causa de fallecimiento por cáncer, tiene una frecuencia global de 0'3% y de 0,9% en la mujer. La edad media de diagnóstico es de 40,3 años (DE 13,3). El pico de la curva de edad está entre los 30 y 40 años. Sólo el 10,5% de los tumores han sido infiltrantes.

La tendencia es de evidente crecimiento con un APC de +6,87 (IC95% 3,6 a 10,2) con tasas ajustadas y de +7,47 (IC95% 4,5 a 10,5), ambas estadísticamente significativas.

b-13. Cáncer de páncreas:

El cáncer de páncreas supone el 2% de todas las neoplasias malignas (TAJ de 4,9) y el 4,4% de los fallecimientos por cáncer. La edad media es de 72,2 años (DE 11,7). La curva de edad asciende rápidamente después de los 55 años y tiene cumbre entre los 70 y 80 años. La relación entre sexos es ligeramente superior para los hombres (♂1,3:♀1). En cuanto a la extensión al diagnóstico, solamente el 2,1% están en estadio I, 13,7% en estadio II, 13,7% en estadio III y 70,5% en estadio IV.

La tendencia temporal es de ascenso en ambos sexos, con APC +2,13 en los hombres (IC95% -1,5 a 5,9) y +2,61 en las mujeres (IC95% -0,9 a 6,3), ambas no estadísticamente significativas.

b-14. Cáncer de riñón:

El cáncer del parénquima renal supone el 1,4% de los tumores (TAJ de 4,2) y 2% de los fallecimientos por cáncer. La edad media es de 68,1 años (DE 11,2). La curva de edad asciende después de los 40 años y el pico es a los 75 años. La frecuencia es mayor entre hombres, con una relación de ♂2,1:♀1. En lo referente a la extensión del tumor, el 17% se diagnosticó en estadio I, 13,2% en estadio II, 22,6% en III y 47,2% en estadio IV.

b-15. Neoplasias de encéfalo:

Los tumores de encéfalo representan el 1,3% de los tumores (TAJ de 4,6) y el 2,2% de los fallecimientos por cáncer. La edad media es de 64,7 años (DE 16,3) con una pequeña elevación

a los 45 años y otra posterior mayor a los 75 años. La relación entre sexos es ligeramente mayor en los hombres ($\text{♂}1,7:\text{♀}1$).

La tendencia temporal es descendente, pero con resultados no estadísticamente significativos; en hombres, -3,01 (IC95% -6,1 a 0,2) y en mujeres, -2,66 (IC95% -6,0 a 0,8).

DISCUSIÓN

El cáncer tiene una gran variabilidad geográfica y temporal, tanto a nivel global como en cada una de las localizaciones tumorales. Para poder conocer la trascendencia que tiene el cáncer en el Sector de Teruel, hemos comparado nuestros resultados con los publicados por la IARC (OMS) en “Cancer Incidence in Five Continents” (Vol X) (CI5 vol X)¹² y en la página web Globocan 2012 (<http://gco.iarc.fr/today>)¹³.

A. GENERAL

El cáncer en los 22 años del registro ha aumentado de forma global un 33%. Aunque es 1,5 veces más frecuente entre los hombre, el incremento en las mujeres ha sido mayor (40,3%) que en los hombres (28,2%). Las tendencias temporales también son ascendentes en hombres y mujeres de forma significativa, pero mientras en los hombres se observa una cierta propensión a la estabilización desde el año 2001, en la mujer la tendencia es de un franco ascenso, especialmente desde el año 2011 (figura 5).

En lo que se refiere a la incidencia del cáncer, las tasas ajustadas más altas a nivel mundial *en los hombres* las encontramos en los registros de Goiânia (Brasil) con TAJ de 632, en Haut-Rhin (Francia) con TAJ de 505, en Ferrara (Italia) con TAJ 486. Nuestro Sector tiene una TAJ de 345 para los hombres, muy parecida a la TAJ media de los registros nacionales de 350. Las tasas más altas entre *las mujeres* las observamos también en Goiânia (Brasil) con TAJ 475, en Nueva Zelanda con TAJ 377 y Vaud (Suiza) con TAJ 365. Nuestra TAJ en las mujeres es de 239, ligeramente superior a la tasa media ajustada de los registros nacionales de 214.

Si comparamos nuestros resultados con los registros poblacionales nacionales que publican sus datos en CI5volX, nuestra TAJ en los hombres de 345 se sitúa en una posición intermedia-baja entre la TAJ más elevada de Gerona de 433,5 y la TAJ más baja de Albacete de 305. Las TAJ en las mujeres oscilan entre 292 del registro de Navarra y 174 de Albacete, por lo que nuestra TAJ de 239 también se sitúa en una posición intermedia.

B. POR LOCALIZACIONES:

b-1. Cáncer colorrectal:

A nivel mundial, la incidencia del cáncer colorrectal en 2015 se estimó en 1,7 millones de casos al año y causa de 832.000 muertes por cáncer¹⁴. En nuestro medio ha sido el cáncer más frecuente considerando globalmente ambos sexos. Las tasas más altas de incidencia se recogieron en Europa, América del Norte y Australia. Entre los hombres, los registros más altos se observaron en Eslovaquia (TAJ 61,6), Hungría (TAJ 58,9) y Corea del Sur (TAJ 58,7). Las tasas en España oscilan entre 50,1 de los registros de Tarragona y Euskadi, y 33,7 de Albacete. En nuestro sector la tasa para los hombres ha sido de 43, elevada a nivel mundial, pero intermedia con los registros nacionales. En las mujeres, los registros internacionales con observaciones más altas han sido Noruega 35,8, Dinamarca 35,7 y Holanda 33,9. A nivel nacional, oscilan entre los 27,6 de Tarragona y 17,5 de Albacete. La TAJ entre las mujeres de Teruel ha sido de 21,8, situación también media.

La tendencia temporal del cáncer colorrectal es de franco aumento, especialmente después de la puerta en marcha del programa de detección en familiares y del programa de cribado de sangre oculta en heces. Según nuestras observaciones, los tumores en estadio 0 (“in situ”) se han multiplicado por tres en los últimos años y su tendencia es ascendente (diagnóstico precoz), con un APC del 9,9%. Por lo tanto, conociendo la historia natural de la mayoría de los cánceres colorrectales, es esperable que si se continúa con las medidas de prevención secundaria, en pocos años notemos el efecto positivo sobre este tumor.

b-2. Cáncer de próstata:

La estimación mundial del cáncer de próstata es de 1,6 millones de casos en 2015 y de 366.000 fallecimientos por cáncer¹⁴. Es el cáncer más frecuente en el hombre. Las tasas más elevadas se han observado en los registros de tumores de Martinica (Francia) (TAJ 227), en Noruega (TAJ 139) y en Barbados (TAJ 123). En España, las tasas oscilan entre los registros de Euskadi con 73,8 y Granada con 44,1. La TAJ en Teruel es de 55, posición pues intermedia. La tendencia está aumentando, pero con matices de estabilización desde el año 2006.

b-3. Cáncer de mama:

Se estima que en el año 2015 se diagnosticaron 2,4 millones de cánceres de mama en la mujer y 523.000 fallecimientos por su causa¹⁴. Es el cáncer más frecuente en la mujer. Las más altas tasas se registran en América del Norte, Europa y Australia, y los registros con mayor incidencia están en Bélgica (TAJ 112), Dinamarca (TAJ 105), y Holanda (TAJ 99). Los registros nacionales oscilan entre tasas de 69,6 en Navarra y 54,8 en Granada. La TAJ en Teruel está en 62, intermedia entre las dos. La tendencia temporal aunque refleja cierto matiz de crecimiento, no es estadísticamente significativa.

b-4. Cáncer de pulmón:

En 2015, se calcula que hubo alrededor de 2 millones de casos a nivel mundial y 1,7 millones de muertes por cáncer de pulmón¹⁴. Es 8 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres. Su frecuencia es más alta en América del Norte, Europa, Australia y en la Asia del Pacífico. Las tasas de incidencia ajustadas más elevadas para los hombres se han recogido en los registros de Hungría (TAJ 77), Armenia (TAJ 73) y Serbia (TAJ 70). En España, las tasas para los hombres varían entre 59,4 de Asturias y 43,4 de Canarias y Granada. La TAJ de Teruel en los hombres es de 36,6, una tasa muy baja en comparación con las nacionales. Entre las mujeres, los registros mundiales con mayor tasas son Dinamarca (TAJ 38), Canadá (TAJ 34) y USA (34). Las tasas en España y en las mujeres oscilan entre 9,8 de Euskadi y 5,2 de Albacete. Nuestra tasa es de 4,0, también inferior.

La tendencia temporal del cáncer en los hombres aparece estable, con un ligero crecimiento no estadísticamente significativo (+1,01); sin embargo, en la mujer y con las tasas crudas, se observa un crecimiento significativo (+7,01*).

b-5. Cáncer de vejiga:

Es un tumor muy frecuente en España en comparación con otros registros. También se trata de un tumor cinco veces más frecuente entre los hombres. A nivel mundial, las tasas ajustadas de incidencia más altas las hallamos en Nápoles (Italia) con TAJ 48 e Isère (Francia) con TAJ de 40. En nuestros registros, las tasas fluctúan entre las altas tasas de Navarra TAJ 39,8 y Murcia con TAJ 37,9, y las tasas de Canarias con TAJ 27,1 y Albacete con TAJ 28,5. La TAJ en Teruel está más cerca de estas últimas y es de 29,9. Los registros internacionales más elevados entre mujeres los encontramos con TAJ de 8 en Sondrio (Italia) y Rhode Island (USA). En España, las TAJ en mujeres oscilan entre 6,8 de Navarra y 3,8 de Albacete. En Teruel, la TAJ es de 4,7.

La tendencia temporal en los hombres de nuestro entorno es de crecimiento significativo con APC +1,76, mientras que en las mujeres la frecuencia está estabilizada con APC -0,27.

b-6. Cáncer gástrico:

El cáncer gástrico a nivel mundial se estima en 1,3 millones de casos en 2015 y de 819.000 fallecimientos¹⁴. Su frecuencia es más elevada en Asia y algunas zonas de América Central y del Sur. Las tasas más altas entre los hombres se recogen en Corea del Sur (TAJ 62), Mongolia (TAJ 47) y Japón (TAJ 46). Los registros nacionales en hombres varían entre la TAJ 15,7 de Euskadi y de 8,1 en Canarias. La TAJ de cáncer gástrico en hombres de Teruel es de 14,3 y, por lo tanto, está en la zona alta de las tasas nacionales. Los registros internacionales con mayores tasas en las mujeres se encuentran en Corea del Sur (TAJ 25), Guatemala (TAJ 23) y Mongolia (TAJ 20). En España oscilan entre Euskadi (TAJ 6,2) y Canarias (TAJ 3,9). La TAJ en mujeres de Teruel es de 7,3; mayor, pues, que la más alta nacional.

La tendencia temporal es a un franco descenso tanto en hombres como en mujeres, con APC de -2,78* en hombres y -4,04* en mujeres. Esta caída de frecuencia también se recoge en otros registros.

b-7. Neoplasias hematolinfoides:

Leucemias y linfomas son un grupo muy heterogéneo de enfermedades con muy diferentes características morfológicas y cursos clínicos. En general, su frecuencia más alta coincide con los países más industrializados como América del Norte, Europa y Australia. En los hombres, las tasas más altas se encuentran en Israel (TAJ 39), Australia (TAJ 33) y Canadá (TAJ 33). En los registros nacionales, oscilan entre Gerona (TAJ 33,7) y Granada (TAJ 24,1). Nuestra tasa de incidencia es de 20,4 en los hombres. Las tasas mundiales más altas en la mujer se registran en Israel (TAJ 28) y Canadá (TAJ 23). Es los registros nacionales están entre Gerona (TAJ 24,1) y Granada (TAJ 17,4). Nuestra TAJ es de 13,2, también inferior a la más baja nacional.

La fluctuación de la tendencia de leucemias y linfomas, aunque son al alza, éstas no son estadísticamente significativas.

b-8. Cáncer de laringe:

El cáncer de laringe es 25 veces más frecuente entre los hombres. Su incidencia es más alta en países de América del Sur, Asia, Medio Oriente y Europa del Este. Los registros más elevados a nivel mundial en los hombres se encuentran en Cuba (TAJ 14,2), Armenia (TAJ 13,2) y Kazakstán (TAJ 12,7). Los registros nacionales oscilan entre Navarra (TAJ 13,2) y Albacete (TAJ 8,9), tasas muy altas a nivel mundial, y la tasa en Teruel es de 11,0, situación también alta, pero intermedia con respecto a los registros nacionales. La incidencia en la mujer es mucho menor, observando las tasas mundiales más altas en Uzbekistán (TAJ 3), Iraq (TAJ 2,9) y Turkmenistán (TAJ 2). En España varían entre Euskadi (TAJ 0,8) y Gerona (TAJ 0,2). La incidencia en la mujer de Teruel es de 0,4.

La tendencia temporal registrada es de claro descenso con APC de -3,97 y estadísticamente significativo.

b-9. Cáncer de cuerpo de útero:

El cáncer de cuerpo de útero es más frecuente en Barbados (TAJ 34,1), Macedonia (TAJ 29) y Armenia (TAJ 26,7). En España las tasas fluctúan entre Murcia (TAJ 15,9) y Albacete (TAJ 10,5). Nuestra tasa ajustada es de 16,1 y, por lo tanto, muy alta a nivel nacional.

La tendencia temporal está estabilizada, con una APC de -0,26.

b-10. Cáncer de ovario:

El cáncer de ovario tiene incidencias más altas a nivel mundial en Fiji (TAJ 14,9), Letonia (TAJ 14,2) y Bulgaria (TAJ 14). Los registros nacionales oscilan entre Granada (TAJ 9,2) y Canarias (TAJ 6,7). La TAJ en Teruel es de 9,6 y, por consiguiente, muy alta a nivel nacional.

La tendencia es ligeramente descendente (APC de -0,88), pero sin significación estadística.

b-11. Cáncer de cuello de útero:

El cáncer de cérvix es más frecuente en países de África y del Centro y Sur de América. Las tasas más altas se registran en Malawi (TAJ 76), Mozambique (TAJ 65) y Zambia (TAJ 58). En España, la incidencia es muy baja a nivel mundial, con tasas que fluctúan entre Canarias (TAJ 8,2) y Navarra (TAJ 3,8). Nuestra tasa de incidencia es más baja (TAJ de 3,1), pero con una tendencia temporal de franco crecimiento y un APC de +6,87, estadísticamente significativa.

b-12. Cáncer de páncreas:

El cáncer de páncreas en el hombre tiene tasas más altas a nivel mundial en Armenia (TAJ 11,9), República Checa (TAJ 11,9) y Hungría (11,5). En los registros nacionales, las tasas oscilan entre Navarra (TAJ 8) y Granada (TAJ de 4,3). La TAJ en Teruel es de 6,5, que nos sitúa en posición intermedia. En las mujeres, a nivel mundial, las tasas más elevadas se recogen en República Checa (TAJ 7,9), Eslovaquia (TAJ 7,8) y Eslovenia (TAJ 7,8). En España, las tasas oscilan entre Navarra (TAJ 5,4) y Granada (TAJ 3,6) y la tasa en Teruel es de 3,5.

La tendencia temporal es al alza, pero sin resultados estadísticamente significativos (APC +2,13 en hombres y +2,61 en mujeres).

b-13. Cáncer de riñón:

Los tumores del parénquima renal son dos veces frecuentes en los hombres que en las mujeres. Los registros con mayor incidencia están en la República Checa (TAJ 24), Lituania (TAJ 20,5) y Estonia (17,6). En España, las tasas oscilan entre Euskadi (TAJ 11,5) y Canarias (TAJ 5,2). La tasa en Teruel es de 5,5 y, por consiguiente, en situación baja. Los registros internacionales más altos en la mujer están en República Checa (TAJ 10,5), Eslovaquia (TAJ 8,7) y USA (TAJ 8,5). En España, las tasas en la mujer se encuentran entre Euskadi (TAJ 4,6) y Albacete o Canarias (TAJ 2,5). La tasa entre las mujeres en Teruel es de 2,8.

La tendencia temporal del cáncer renal está aumentando, con APC estadísticamente significativas con las tasas crudas (APC +3,11 en hombres y +3,87 en las mujeres).

b-14. Neoplasias de encéfalo:

Las incidencias más altas en los hombres se registran en Armenia (TAJ 12,7), Albania (TAJ 12) y Macedonia (TAJ 11,9). Los registros en España oscilan entre Navarra (TAJ 7,8) y Mallorca (TAJ 5,5). En Teruel, la TAJ en hombres es de 6,2. En las mujeres, las incidencias más elevadas están en Suecia (TAJ 10,7), Albania (TAJ 8,8) y Serbia (TAJ 7,9). En España, las tasas están entre Navarra (TAJ 5,7) y Mallorca (TAJ 4,0). En Teruel, la tasa obtenida en la mujer ha sido de 3,1.

La tendencia temporal de los tumores de encéfalo es descendente, sin embargo los resultados no son estadísticamente significativos.

C. EN RESUMEN:

La incidencia de los tumores en España y en nuestro registro son similares a las ofrecidas por los países industrializados (Europa, América de Norte y Australia)¹²⁻²⁰; aunque podemos destacar algunos matices. Las tasas en España de cáncer de vejiga, laringe en el hombre y de neoplasias hematolinfoides son comparativamente elevadas respecto a las tasas a nivel mundial. Por otra parte, en el Sector de Teruel destacamos al alza, en relación a otros registros nacionales, los tumores del estómago en ambos sexos y cuerpo de útero, ovario y labio en la mujer; sin embargo, tenemos menor incidencia de tumores de pulmón y neoplasias hematolinfoides en ambos sexos y de cuello uterino y encéfalo en la mujer.

La incidencia de cáncer está aumentando a nivel mundial. Un análisis reciente destacaba que entre 2005 y 2015 las tasas habían crecido en 174 de 199 países o registros¹⁴. De entre los tumores más frecuentes, se habían hallado incrementos globales en este período de mama (12%), pulmón (29%), próstata (26%), colorrectal (5%), linfomas no Hodgkin (56%) y leucemias (26%). Los tumores que disminuyen de forma global han sido estómago (-27%) y cérvix (-26%).

En Estados Unidos (US), sin embargo, se está detectando un descenso de la incidencia desde 1998, como resultado de las campañas de prevención primaria y educación sanitaria puestas en marcha¹⁷. En un análisis desde 1975 a 2008, se ha detectado descenso global en el hombre de APC -0,6%* entre 1994 y 2008 y en la mujer de -0,5% entre 1998 a 2006 y de estabilización entre 2006 y 2008. Entre 1998 y 2008 han disminuido los tumores de próstata, pulmón, colorrectal, estómago y laringe en el hombre; y, pulmón, colorrectal, vejiga, cérvix, cavidad oral y faringe y estómago en la mujer. Por el contrario, han experimentado ascenso algunos de los tumores relacionados con el sobrepeso y la inactividad física, como páncreas y riñón¹⁸.

La tendencia en el Sector de Teruel es de ascenso global con un APC de +1,25%* (en hombres de +0,82* y en mujeres de +1,88%*) entre 1994 y 2015. Los tumores que han ascendido de forma significativa han sido próstata y vejiga en los hombres; cuello uterino y pulmón en las mujeres; y colorrectal, melanoma y riñón en ambos sexos. Por el contrario, han descendido también de forma significativa los tumores de estómago en ambos sexos y de laringe y labio en el hombre.

CONCLUSIONES

La incidencia del cáncer está aumentando en la mayoría de registros y también en el nuestro. No es una foto fija e inamovible, sino que es modificable por los cambios de estilo de vida y por las campañas de prevención primaria y secundaria¹⁸. Conocer los tumores, sus frecuencias y tendencias, nos permite actuar, poner énfasis en su detección precoz, en la importancia de hacer educación sanitaria sobre los factores de riesgo, en animar a nuestra población a participar en los cribados reconocidos. La gran batalla contra el cáncer tiene muchos frentes y los registros de tumores son muy valiosos para la planificación del gran frente de la prevención primaria y secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según causa de muerte. Año 2014. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf>
2. Mortalidad en Aragón 2014 y anteriores. Departamento de Sanidad de Aragón. Disponible en: <http://www.aragon.es/>
3. Danaei G, Vander Hoorn S, López AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment Collaborating Group (Cancers). Causes of cáncer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005;366:1784-93.
4. Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS and Skeet RG (eds.). "Cancer Registration: Principles and Methods" Ed. IARC Scientific Publications, n° 95. Lyon 1995.
5. A. Zubiri Vidal. Los registros del cáncer, historia y futuro. *Bol Oncol* 1997; 5(1):30-31. <http://www.boloncol.com/boletin-5/los-registros-del-cancer-historia-y-futuro.html>
6. Epi Info™ v7.1 of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Software the public domain and freely available for use. Disponible en: <https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>
7. Joinpoint Regression Program, Version 4.3. Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute (NCI). Disponible en: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
8. C. Percy, V. Van Holten, C. Muir. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (2ª edición). Ed. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1995.
9. A. Fritz, C. Percy, A. Jack, K. Shan. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (3ª edición). Ed. Organización Muncial de la Salud. Ginebra 2002.
10. F. L. Greene and col. AJCC Manual de diagnóstico de extensión del cáncer. Clasificación TNM de los tumores malignos (sexta edición). Ed. Mayo. Madrid 2004.
11. L. Sobin, M. Gospodarowicz, C. Wittekind. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th edition. Ed. Wiley-Blackwell. New York 2009.
12. D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Piñeros, E. Steiliarova-Foucher, R. Swaminathan and J. Ferlay. Cancer Incidence in Five Continents Vol. X. Ed. IARC Scientific Publications N° 164. Lyon 2014.
13. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer (IARC). Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
14. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2016 doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
15. M. Marzo Castillejo, B. Bellas Beceiro, C. Vela Vallespín, M. Nuin Villanueva, C. Bartolomé Moreno, E. Melús Palazón, M. Villarrubi Estrella. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización 2016. Grupo de Expertos del PAPPs. *Aten Primaria* 2016;48(Supl 1):39-59.
16. B.K. Edwards, E. Ward, B.A. Kohler and col. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2006, Featuring Colorectal Cancer Trends and Impact of Interventions (Risk Factors, Screening, and Treatment) to Reduce Future Rates. *Cancer* 2010; 116:544-73.

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

17. D.R. Lewis, H-S Chen, D.N. Midthune, K.A. Cronin, M.F. Krapcho, E.J. Feuer. Early Estimates of SEER CAncer Incidence for 2012: Approaches, Opportunities, and Cautions for Obtaining Preliminary Estimates of Cancer Incidence. *Cancer* 2015; 121:2053-62.
18. C. Ehemann, J. Henley, R. Ballard-Barbash and col. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2008, Featuring Cancers Associated With Excess Weight and Lack of Sufficient Physical Activity. *Cancer* 2012; 118:2338-66.
19. R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal. *Cancer Statistics*, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7-30.
20. R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal. *Cancer Statistics*, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 7-30.
21. N. Krieger, J.T. Chen, P.D. Waterman. Decline in US breast cancer rates after the women's health initiative: socioeconomic and racial/ethnic differentials. *Am J Public Health*. 2010; 100 Suppl 1: S132-9.
22. A.K. Hausauer, T.H. Keegan, E.T. Chang, C.A. Clarke. Recent breast cancer trends among Asian/Pacific Islander, Hispanic, and African-American women in the US: changes by tumor subtype. *Breast Cancer Res*. 2007; 9(6):R90.
23. A.G. Glass, J.V. Lacey, J.D. Carreon, R.N. Hoover. Breast cancer incidence, 1980-2006: combine roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(15):1152-61.
24. I.K. Larsen, F. Bray. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962-2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int J Cancer*. 2010; 126(3):721-32.
25. R.L. Siegel, S.A. Fedewa, W.F. Anderson, K.D. Miller, J. Ma, P.S. Rosenberg, A. Jemal. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(8). Doi:10.1093/jnci/djw322.
26. F. Chen, P. Cole, W.F. Bina. Time trend and geographic patterns of lung adenocarcinoma in the United States, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(12):2724-9.
27. R. Kvale, A. Auvinen, H.O. Adami, A. Klint, E. Hernes, B. Moller, E. Pukkala, H.H. Storm, L. Tryggvadottir. Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(24):1881-7.
28. K Soride, B. Aagnes, B. Moller, A. Wetgaard, F. Bray. Epidemiology of pancreatic cancer in Norway: trends in incidence, basis of diagnosis and survival 1965-2007. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45(1)_82-92.

Figura 1. Tendencia temporal general del cáncer (ambos sexos).

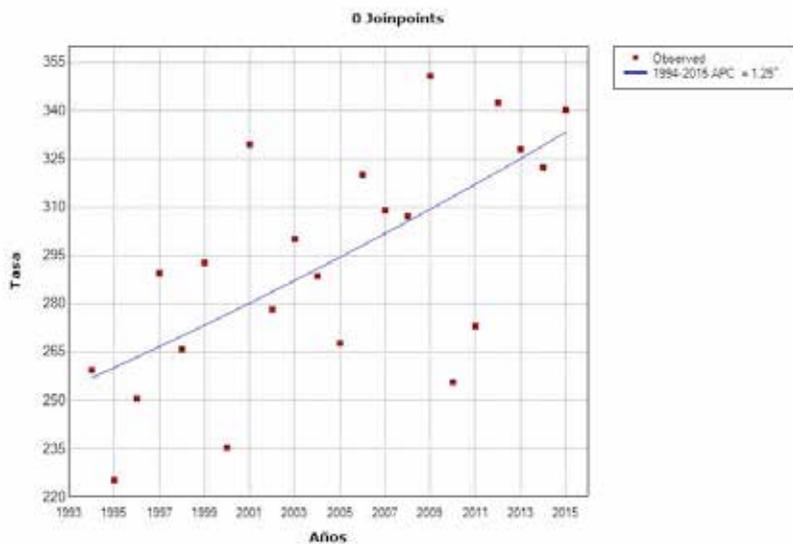


Figura 2. Tendencia temporal del cáncer en los hombres.

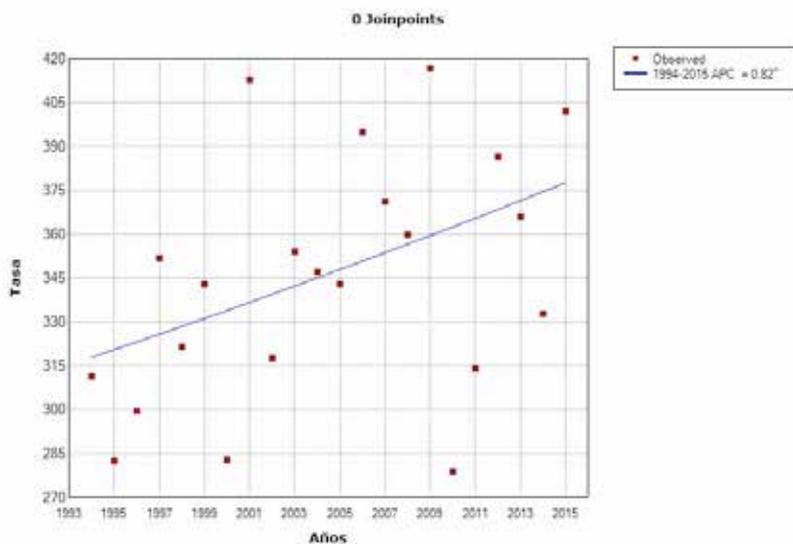


Figura 3. Tendencia temporal del cáncer en las mujeres.

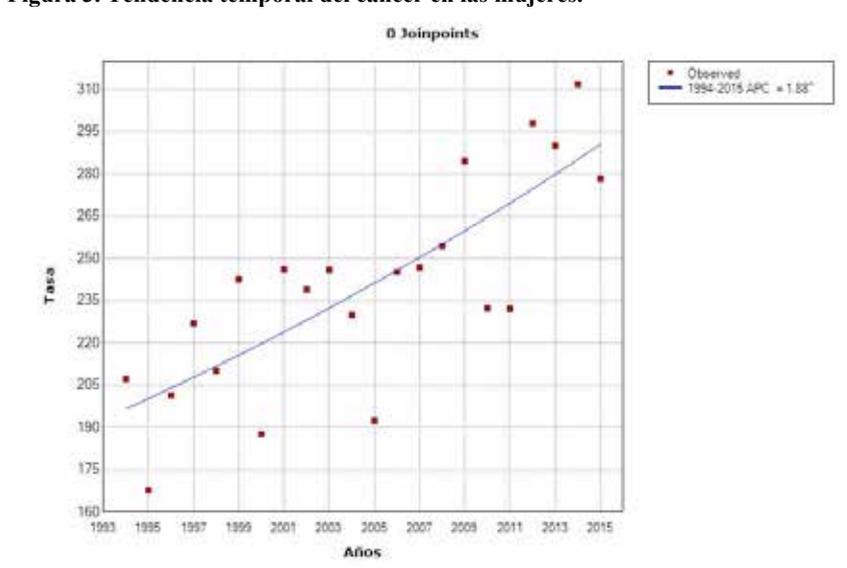


Figura 4. Cambio de tendencia en los hombres desde el año 2001.

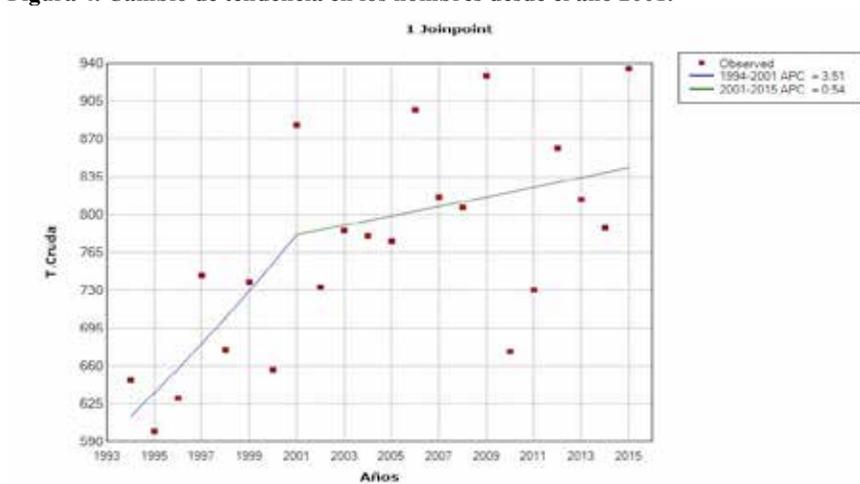


Figura 5. Cambio de tendencia en las mujeres desde el año 2011.

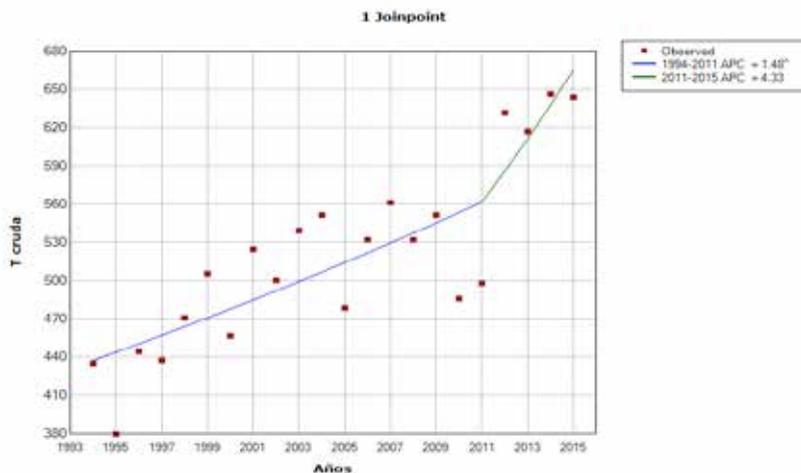


Tabla 1. Tabla de frecuencia de los tumores por localización.

Localización	Número	T. ajustada	T. cruda	%	Exitus %
Piel	2546	51,8	138,7	21,5	
Colorrectal	1527	32,4	83,1	13,7	15,5
Próstata	1301	27,5	70,3	10,9	8,4
Mama	1022	31,7	56,3	8,6	4,5
Pulmón	853	20,3	46,2	7,2	15,3
Vejiga	801	17,3	43,4	6,8	4,3
Estómago	516	10,8	28,0	4,4	5,5
Leuc./Linf.	653	16,8	35,6	5,8	6,9
Laringe	185	5,7	10,0	1,8	1,6
Labio	184	4,3	10,0	1,6	
C. útero	275	8,1	15,1	2,3	1,7
Ovario	156	4,8	8,6	1,3	1,4
Cérvix	237	25,0	26,1	2,0	0,3
Páncreas	233	4,9	12,7	2,0	4,4
Riñón	158	4,2	8,6	1,4	2,0
Encéfalo	154	4,6	8,4	1,3	2,2

Tabla 2. Tabla de las tendencias temporales de los tumores por localización (tasas ajustadas a la edad)

Localización	Hombres		Mujeres	
	APC	IC95%	APC	IC95%
General	+0,82*	0,0 a 1,6	+1,88*	1,2 a 2,6
Piel	+0,88	-0,4 a 2,2	+0,67	-0,9 a 2,3
Melanoma	+6,90*	3,2 a 10,8	+6,90*	3,2 a 10,8
Colorrectal	+3,48*	2,2 a 4,7	+2,27*	0,7 a 3,9
Próstata	+2,58*	0,3 a 5,0		
Mama			+1,52	-0,6 a 3,7
Pulmón	+1,01	-0,9 a 2,9	+3,27 ⁺	-0,7 a 7,4
Vejiga	+1,76*	0,3 a 3,2	-0,27	-3,3 a 2,9
Estómago	-2,78*	-4,6 a -0,9	-4,04*	-6,2 a -1,8
Leucemias	+2,44	-2,3 a 7,4	-0,15	-4,2 a 4,7
Linfomas	+1,98	0,9 a 5,0	+1,07	-2,1 a 4,3
Laringe	-3,97*	-6,2 a -1,6		
Labio	-7,69*	-10,3 a -5,0	+0,61	-4,6 a 6,1
C. útero			-0,26	-2,1 a 1,6
Ovario			-0,88	-3,6 a 2,0
Cérvix			+6,87*	3,6 a 10,2
Páncreas	+2,13	-1,5 a 5,9	2,61	-0,9 a 6,3
Riñón	+2,10 ⁺	-1,1 a 5,4	2,92 ⁺	-1,4 a 7,4
Encéfalo	-3,01	-6,1 a 0,2	-2,66	-6,0 a 0,8

APC: Porcentaje de cambio anual.

* Estadísticamente significativos con las tasas de incidencia ajustadas a la edad.

⁺ Estadísticamente significativos con las tasas de incidencia crudas.

SOLEMNE SESIÓN DE RECEPCIÓN
DEL ACADÉMICO DE HONOR
DEL DÍA 4 DE MAYO DE 2017

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

POLÍTICA CIENTÍFICA:
DE RAMÓN Y CAJAL A NUESTROS DÍAS

POR EL

ACADÉMICO DE HONOR ELECTO
EXCMO. SR. DR. D. LUIS ORO GIRAL

LAUDATIO A CARGO

DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO

*Publicado en tomo aparte.

**III JORNADA TEMÁTICA:
ATENCIÓN MÉDICA EN LA URGENCIA HOSPITALARIA
DEL DÍA 11 DE MAYO DE 2017**

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

**URGENCIAS GENERALES.
ASPECTOS ORGANIZATIVOS**

POR EL
DR. D. JAVIER POVAR MARCO
COORDINADOR DE URGENCIAS
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

URGENCIAS EMERGENTES

POR EL
DR. D. MIGUEL RIVAS JIMENEZ
EXPERTO EN URGENCIAS Y EMERGENCIAS HOSPITALARIAS

URGENCIAS TRAUMATOLÓGICAS

POR EL
DR. D. EVELIO NAVARRO GARCÍA
URGENCIAS TRAUMATOLOGÍA
HLA - CLÍNICA MONTPELLIER/ FRATERNIDAD

URGENCIAS PEDIÁTRICAS

POR LA
DRA. D^a PURIFICACIÓN VENTURA FACI
JEFE DE SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESÁ

URGENCIAS GINECOLÓGICO-OBSTÉTRICAS

POR EL
DR. D. SERGIO CASTÁN MATEO
JEFE DE SERVICIO OBSTETRICIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 18 DE MAYO DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

PAPEL DEL LABORATORIO
EN EL MANEJO CLÍNICO
DEL PACIENTE CON CÁNCER

POR EL
DR. D. ANTONIO M. BALLESTA GIMENO
DIRECTOR MÉDICO ANALIZA, SOCIEDAD DE ANÁLISIS CLÍNICOS.
HOSPITAL UNIVERSITARIO MONCLOA DE MADRID

PRESENTADO POR EL
ILMO. SR. D. JUAN PIÉ JUSTE
ACADÉMICO DE NÚMERO

*Original no disponible.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 1 DE JUNIO DE 2017

PRESIDE EL

ILMO. SR. D. GREGORIO GARCÍA JULIÁN

INNOVACIÓN FARMACÉUTICA Y SU EVOLUCIÓN:
MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y BIOSIMILARES

POR EL

ILMO. SR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS
ACADÉMICO DE NÚMERO

INNOVACIÓN FARMACÉUTICA Y SU EVOLUCIÓN: MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y BIOSIMILARES

INTRODUCCIÓN

Es para mi un deber de gratitud, expresar mi satisfacción al Excmo. Sr. Presidente y a la Junta Directiva de esta Real Academia de Medicina por el honor que me otorgan al brindarme la oportunidad de hablar de un tema tan farmacéutico como es el que hoy nos ocupa, medicamentos genéricos y medicamentos biosimilares.

El diseño de esta conferencia inicialmente se planteó para dos oradores y únicamente se profundizaría en el tema de medicamentos genéricos, pero las circunstancias movieron los hilos para que la sesión fuera de un único conferenciante, lo que me ha permitido, con la aquiescencia de la junta de gobierno y especialmente su Secretario, ampliar el campo de los medicamentos genéricos con el de los medicamentos biosimilares de rabiosa actualidad incluso en la prensa diaria.

Antes de comenzar con el tema que nos ocupa también quiero manifestar mi recuerdo y agradecimiento al presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” y ex-rector de la Universidad de Zaragoza, Prof. Manuel López Pérez, que este año 2017 inauguraba el curso académico de nuestra academia con una conferencia sobre medicamentos biosimilares y al que agradezco que me haya permitido utilizar ideas e iconografía para esta presentación.

RESUMEN

La innovación en medicamentos suele asociarse con la aparición de nuevos fármacos para el tratamiento, diagnóstico o prevención de enfermedades. Sin embargo, la innovación también está presente en otros aspectos como la mejora en la producción de medicamentos ya comercializados o nuevas formulaciones, nuevas aplicaciones de los mismos y otras, relacionadas con la optimización de recursos sanitarios, la mejora de la productividad, o los resultados en salud, entre otros, todos ellos de una importancia capital como factores contribuyentes a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Uno de los ejemplos de este tipo de innovación es la introducción en la terapéutica de los genéricos desde finales del siglo XX y, en este siglo, la de los biosimilares.

COPIAS Y GENERICOS EN ESPAÑA A LO LARGO DEL SIGLO XX

La legislación de patentes vigente en España en todo el siglo XX era la recogida en el denominado Estatuto de la Propiedad Industrial de 1929, R.D.-Ley de 26-VII-1929, sobre propiedad Industrial (Gaceta 11-VI-1929) y R.O. 30-IV-1930, por la que se dispone la publicación del texto refundido y revisado sobre el Estatuto de la Propiedad Industrial de 1929 (Gaceta 7/V/1930), que, en cuanto a invenciones farmacéuticas, prohibía la patentabilidad de las fórmulas farmacéuticas y también los productos químicos en general, incluyendo los principios activos y sus usos, aunque señalaba que sí podrían ser objeto de patente los procedimientos y aparatos para obtenerlas.

Una patente de proceso, a diferencia de una patente de producto aplicada a un principio activo, permite obtener el mismo principio activo por otra ruta de síntesis (no patentada previamente) sin infringir la primera patente y ha permitido disponer de copias hasta la aparición de los primeros genéricos en 1997.

A partir de 1986, y como consecuencia de las negociaciones de España con las Comunidades Europeas previas a la Adhesión, se obligó a España a aceptar un nivel de protección equivalente al resto de los países miembros en materia de propiedad industrial.

Para hacernos una idea, en 1996 no existía todavía en España un marco legal que permitiese el registro y comercialización de las denominadas anteriormente especialidades farmacéuticas genéricas, ya que la Ley no incorporaba una definición de las mismas ni preceptos tendentes a promover su utilización. Para paliar esta situación la Ley 13/1996 de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social, en su artículo 169 modificaba los artículos 8 y 16 de la Ley del Medicamento, para incluir determinados aspectos en relación con los medicamentos genéricos, como es el de la definición y la forma de denominación de los mismos, posibilitando por tanto la comercialización de los Equivalentes Farmacéuticos Genéricos (EFG) en nuestro país. Desde entonces se han ido promoviendo modificaciones legales tendentes a potenciar la disponibilidad de medicamentos genéricos, documentación simplificada para su registro, y para promover su utilización, regulación de la sustitución y aplicación de un sistema de precios de referencia. En los últimos años, y si bien aún España se encuentra lejos de la media europea en el uso de medicamentos genéricos, se ha logrado potenciar su uso en el Sistema Nacional de Salud, promoviendo de esta manera un importante ahorro tanto para el ciudadano, como para la Administración.

España, junto con el sur de Europa, ha sido un paraíso de las copias de medicamentos, con laboratorios nacionales reproduciendo medicamentos originales de industrias farmacéuticas investigadoras, o recibiendo licencias de éstas, como consecuencia de un sistema de patentes que no permitía patentes de producto.

Debido a esta situación, no se pudo utilizar la denominación de medicamento genérico hasta casi finalizar el siglo XX. Por lo que los medicamentos comercializados en España durante dicho siglo son (7):

- Medicamentos innovadores.
- Medicamentos bajo licencia.
- Medicamentos sin estudios de bioequivalencia (copias).
- Medicamentos biológicos.

Sus definiciones son:

Medicamento innovador: aquél que contiene un principio activo nuevo y con el que se ha realizado una investigación y desarrollo completo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica.

- Es por tanto el primero, y en general el único, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica de la especialidad farmacéutica concreta.
- Está comercializado normalmente en distintos países por el mismo titular, incluso con el mismo nombre, y en algunas ocasiones su marca llega a ser considerada como sinónimo del principio activo.

Medicamentos bajo licencia: el licenciante (laboratorio propietario del medicamento innovador) transfiere al licenciatario la tecnología de la fabricación. La producción del medicamento

puede ser realizada por el licenciador, por el licenciante o por ambos. *“La garantía de una correcta fabricación asegura la equivalencia terapéutica”*.

Medicamentos sin estudios de bioequivalencia: medicamentos con el mismo principio activo y que no han demostrado su bioequivalencia (copias). Registrados al amparo de la patente de procedimiento. No eran en general intercambiables con el medicamento original

Medicamentos biológicos: medicamentos que contienen principios activos derivados de una fuente biológica (tejidos, microorganismos, fluidos, etc) u obtenidos por biosíntesis de células vegetales, animales, bacterias, virus, etc., mediante manipulación genética

Aparición de los genéricos. El Hatch-Waxman Act (1984) (8)

En 1984, Estados Unidos crea un “proceso de aprobación abreviado” para abrir la competencia en la fabricación de medicamentos, una vez vencida la patente del innovador: la Ley Hatch-Waxman es una ley federal que fomenta la fabricación de medicamentos genéricos por la industria farmacéutica y establece el sistema moderno de regulación gubernamental de medicamentos genéricos. Sus aportaciones más importantes las podemos centrar en:

- La versión genérica debe ser *Equivalente Farmacéutica* con el medicamento innovador: mismo principio activo, igual dosis, forma farmacéutica y vía de administración.
- Demostración de Bioequivalencia.
- Fabricación bajo cumplimiento de normas de buena fabricación (GMP).
- Asume que medicamento genérico e innovador son el mismo producto.
- Se asume *Equivalencia Terapéutica* (igual Eficacia y Seguridad).
- Por tanto se admite INTERCAMBIABILIDAD.

La introducción de los medicamentos genéricos se trasladó a Europa. La definición de medicamento genérico según la legislación vigente en la UE contiene cuatro elementos esenciales con implicaciones de interés: *“todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas”*.

La introducción de los medicamentos genéricos se realiza en España a partir del año 1996. La definición de medicamento genérico está basada en requisitos técnicos-sanitarios. Así se encuentra recogida en la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Estos artículos definen al medicamento genérico como *“medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad”*. Se trata de un medicamento con las mismas características cinéticas, dinámicas y técnicas que el medicamento original, cuya patente ha caducado y que es utilizado como referencia legal técnica. Los medicamentos genéricos son por tanto, medicamentos con la misma calidad, seguridad y eficacia que sus equivalentes con originales.

En el proceso de autorización de un medicamento EFG (Equivalente Farmacéutico Genérico), se exige lo mismo que para un medicamento original, excepto los estudios preclínicos y clínicos del principio activo, que están ya realizados para el medicamento original de referencia, siendo sólo exigible la realización de estudios de biodisponibilidad.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) evalúa todos los datos necesarios antes de autorizar un EFG realizando además una vigilancia continua y controles de calidad sobre todos los medicamentos que están en el mercado, garantizando que cumplen en todo momento con las garantías necesarias de equivalencia con el medicamento original de referencia en el caso de los EFG.

En nuestro país, tanto la normativa como los controles de calidad de fabricación y de comercialización son los mismos para medicamentos originales y genéricos; además muchas veces es el mismo laboratorio propietario del medicamento original que contiene ese principio activo el que comercializa su correspondiente genérico o su materia prima. Hay casos de medicamentos de marca que han visto expirar su patente y que tienen estatus de EFG (por ejemplo, Adiro®, o Neobrufen®).

Las únicas diferencias que se podrían encontrar se refieren o a la apariencia (color, tamaño, sabor, forma, etc.) o a los excipientes; dichas diferencias también se producen dentro de un mismo medicamento.

Una de las ideas erróneas difundidas refiere que un EFG pueda tener hasta un 20% menos de principio activo que el medicamento original de referencia. La realidad es que este valor es estadístico e interpretativo de unos resultados, siendo una medida de dispersión y no cuantitativo.

La equivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo se demuestra en los correspondientes estudios de bioequivalencia. Estos estudios son ensayos clínicos fase I (voluntarios sanos), aleatorizados, doble ciego y con un diseño cruzado. A los sujetos en estudio se les administra una dosis única del medicamento genérico y el medicamento de referencia (alternativamente y tras un período de lavado que permita eliminar la totalidad del fármaco de la formulación anterior) y se les extraen muestras de sangre a diferentes tiempos. Se determinan las concentraciones de fármaco en las muestras de sangre y con ellas se construye la curva de concentraciones plasmáticas/tiempo. A partir de la curva se calculan los parámetros farmacocinéticos ($C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$ y ABC) para cada uno de los sujetos del estudio.

Al ser un diseño cruzado se elimina la variabilidad interindividual, ya que de cada individuo se obtienen dos curvas de concentraciones plasmáticas/tiempo, una para el genérico y otra para el medicamento de referencia.

Para el medicamento de referencia y para el genérico, se calculan las medias de cada uno de los parámetros farmacocinéticos y la dispersión de los valores obtenidos. Para que dos formulaciones sean bioequivalentes, se analizan los valores farmacocinéticos del área bajo la curva (ABC) y de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$).

En ambos casos el IC 90% para la diferencia entre las medias de los parámetros de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ deben estar entre los límites prefijados de $\pm 20\%$. Es lo mismo que decir que el IC 90% de los cocientes de las medias del ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de ambas presentaciones debe estar entre los límites de 80% y 120%.

Se acepta por consenso que este valor del 20% es la máxima diferencia aceptable, carente de relevancia clínica para la mayor parte de principios activos, salvo para el caso de principios

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

activos de estrecho margen terapéutico (digoxina, teofilina,...) para los que los requisitos de bioequivalencia son más estrictos.

Medicamentos no sustituibles: De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, no podrán sustituirse (en caso de que existan varias especialidades) en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos:

a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).

b) Los medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico, excepto cuando se administren por vía intravenosa.

c) Los medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad

d) Los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria

Principios activos de estrecho margen terapéutico

- Acenocumarol.
- Carbamazepina.
- Ciclosporina.
- Digoxina.
- Metildigoxina.
- Fenitoína.
- Flecainida.
- Litio.
- Tacrólimus.
- Teofilina.
- Warfarina.
- Levotiroxina.
- Sirolimus
- Everolimus (indicación de trasplante)

Principios activos de especial control médico o medidas especiales de seguridad

- Derivados de vitamina A (isotretinoína, acitretina) de administración sistémica.
- Ácido acetohidroxiámico.
- Talidomida.
- Clozapina.
- Pergolida.
- Cabergolina.
- Vigabatrina.
- Sertindol.

Conclusiones prácticas sobre medicamentos genéricos:

- Medicamentos con el mismo principio activo y bioequivalentes: son intercambiables (EFG).
- Medicamentos con el mismo principio activo y que no han demostrado su bioequivalencia: no son intercambiables*.
- Medicamentos con el mismo principio activo y estrecho margen terapéutico: no deben intercambiarse.

- Los medicamentos biológicos, incluidos los biotecnológicos no deberían ser intercambiables.
- Formulaciones de un mismo principio activo y diferente perfil de liberación: no son intercambiables.

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

La primera generación de medicamento biotecnológicos eran copias de proteínas humanas, como la insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina y citoquinas. Se sintetizaron usando tecnología DNA recombinante o técnicas de hibridación. Su investigación e introducción en la terapéutica han revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades.

Las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos caducaron en los años 2004-2008 y comenzó a debatirse el tema de la legalización de las copias de estos medicamentos, de forma similar a los genéricos de los medicamentos químicos.

Un medicamento biológico es aquel que contiene principios activos derivados de una fuente biológica (tejidos, microorganismos, fluidos, etc) u obtenidos por biosíntesis de células vegetales, animales, bacterias, virus, etc. mediante manipulación genética

A diferencia de los fármacos de síntesis química tradicional, las moléculas obtenidas por procesos biotecnológicos suelen ser proteínas de alto peso molecular, con un tamaño que puede superar hasta 1000 veces al de las moléculas de síntesis química. Además, son mucho más complejas y normalmente menos estables, lo que disminuye su vida útil respecto a los productos de síntesis química. La complejidad en su producción puede provocar variabilidad en las moléculas de un mismo principio activo, por lo que en estos medicamentos *“el proceso es el producto”*.

Los medicamentos biosimilares son productos medicinales de origen biotecnológico, semejantes en su estructura, función y fundamento clínico a otros medicamentos biotecnológicos cuya patente haya expirado. Se obtienen empleando nuevas líneas celulares, distintos procesos de producción y/o métodos analíticos diferentes a los del fabricante inicial, de modo que son similares, pero no exactamente idénticos a los productos de referencia.

La autorización de los medicamentos biosimilares se realiza en Europa únicamente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) mediante un procedimiento centralizado y con un marco regulatorio específico

Los requisitos de biosimilitud que se requieren a los medicamentos biosimilares deben incluir expresamente estudios clínicos exhaustivos para demostrar una similar eficacia y seguridad que los medicamentos biotecnológicos de referencia, por lo que requieren:

- Estudios de farmacocinética y farmacodinamia.
- Estudios de “equivalencia” o “no inferioridad”.
- Estudios de Seguridad comparativa pre-licencia.
- Programas de Farmacovigilancia post-comercialización (Intensiva).
- Estudios de Inmunogenicidad en humanos, ya que las pruebas en animales no son predictivas.

Las indicaciones de los medicamentos biosimilares se pueden extrapolar a las de los de referencia cumpliendo ciertas características:

- La extrapolación de la eficacia y seguridad de una indicación a otra es posible, pero no es automática.
- En ciertos casos, la EMA y FDA permiten extrapolar al biosimilar otras indicaciones del medicamento de referencia

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

- La extrapolación de indicaciones requiere una adecuada justificación científica y un ejercicio de comparabilidad.
- La EMA publica guías específicas sobre extrapolación de indicaciones para cada biosimilar.

La intercambiabilidad de los biosimilares es competencia de cada Estado de la Unión Europea. En nuestro país los medicamentos biológicos no son sustituibles en las oficinas de farmacia. Para la intercambiabilidad de los medicamentos biotecnológicos por biosimilares se requiere el conocimiento y autorización del médico responsable del tratamiento.

Hasta el momento no se han notificado problemas de seguridad en el intercambio de medicamentos biológicos. Los medicamentos biosimilares son igual de seguros que los de referencia, pero hay que tener en cuenta:

- Las reacciones de inmunogenicidad pueden ser potencialmente graves y no son fácilmente previsibles.
- Los medicamentos biológicos (biosimilares y de referencia) están sujetos a un seguimiento adicional tras su comercialización (▼) particularmente riguroso e intensivo de farmacovigilancia.
- La inmunogenicidad depende del paciente (genética individual, enfermedad, etc.) y del fármaco (proceso de producción, tipo de molécula, etc.).
- La inmunogenicidad puede afectar a su eficacia y a su seguridad por lo que se les exige Plan de Gestión de Riesgos postautorización.
- Los medicamentos biológicos deben prescribirse por marca para asegurar la trazabilidad de los lotes.

Un ejemplo muy citado del impacto de la variabilidad biológica y seguridad fue la aparición de anemia aplásica de células rojas mediada por anticuerpos ocurrida entre 1998 y 2003 en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica tratados con Eritropoyetina alfa, asociado a un bloqueo de la tolerancia inmune por vía subcutánea con producción de anticuerpos contra la Eritropoyetina endógena y la recombinante, y que aparecieron con la modificación considerada menor en la que se cambió la albúmina sérica utilizada como estabilizante por glicina y polisorbato 80 en 1998.

Este hecho alertó sobre las graves consecuencias que pueden producir modificaciones simples en la producción de los productos biotecnológicos.

Actualmente otros productos, como la EPO zeta ha mostrado diferencias importantes en la inmunogenicidad en perros comparada con EPO alfa, aunque los Ac no eran neutralizantes y no se ha asociado con efectos perjudiciales en la clínica.

Conclusiones sobre medicamentos Biotecnológicos y Biosimilares.

- Los medicamentos biológicos son productos medicinales altamente complejos con características especiales en su estructura, producción y mecanismo de acción.
- Dado que el proceso define el producto, no es posible obtener genéricos de medicamentos biológicos.
- La similitud debe ser establecida mediante un extenso ejercicio de comparación de la calidad, eficacia y seguridad con el medicamento biológico de referencia.
- Existe además la necesidad de implementar un plan de manejo de riesgo y de farmacovigilancia para la evaluación post-comercialización del biosimilar.
- Los biosimilares ofrecen opciones alternativas eficaces y seguras a un costo inferior mejorando la accesibilidad a tratamientos de primera línea.

BIBLIOGRAFIA

R.D.-Ley de 26-VII-1929, sobre propiedad Industrial (Gaceta 11-VI-1929).

R.O. 30-IV-1930, por la que se dispone la publicación del texto refundido y revisado sobre el Estatuto de la Propiedad Industrial de 1929 (Gaceta 7-V-1930).

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 April 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use. Official Journal of the European Communities L 311, 67-128. 28-11-2004.

Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 5-10-2007.

García Arieta A., Hernández García C., Avendaño Solá C. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *Inf. Ter. Sist. Nac. Salud.* 2010; 34; 71-82.

Cuesta Terán MT. Medicamentos genéricos: una visión global. *Inf. Ter. Sist. Nac. Salud.* 2010; 34; 35-40

Díez M. V. y Errecalde M. F. Aclaraciones al concepto de genérico. *Inf. Ter. Sist. Nac. Salud.* 1998; 22; 68-72.

Gupta R, Kesselheim AS, Downing N, Greene J, Ross JS. Generic Drug Approvals Since the 1984 Hatch-Waxman Act. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(9):1391–1393.

Documento informativo de consenso 2013. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Proceso sobre Responsabilidad Corporativa en el ámbito de las farmacéuticas. Acceso a los medicamentos en Europa. Comisión Europea.

European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. EMEA/CHMP/BWP/247713/2012.

European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.

Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España. Calidad Sostenible. La Garantía del Acceso Universal a Medicamentos Clave.

Guía de Biosimilares para médicos. Asociación Española de Biosimilares.

Gascón P, et al. (2013) Clinical experience with Zarzio® in Europe: what have we learned?, *Support Care Cancer*, 21: 2925-2932.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 5 DE OCTUBRE DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

EL DESAFÍO TECNOLÓGICO
DE LOS CULTIVOS TRANSGÉNICOS:
VENTAJAS Y RIESGOS

POR LOS DRES.:
D^a. M^a CARMEN RUBIO LUNA
D. MIGUEL ALFONSO LOZANO
CIENTÍFICOS TITULARES DEL CSIC

PRESENTADOS POR EL
ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO
Y MÁRQUEZ DE PRADO
ACADÉMICO DE NÚMERO

Excmo. Sr. Presidente
Excmo. e Ilmos. Sra. y Srs. Académicos
Sras. y Srs.

Cuando proponemos un Tema a la Junta Directiva de Real Academia para exponer en estas sesiones, la elección la basamos en su importancia o actualidad, e inmediatamente también, en la persona o personas que poseen los conocimientos necesarios para su desarrollo.

Estas son las premisas que yo he valorado, al someter a la consideración de la Junta Directiva el tema de hoy, y las dos personas que se encargarán de su exposición, los Doctores: M^a del Carmen Rubio Luna y Miguel Alonso Lozano, a los que agradezco muy sinceramente que aceptasen la invitación. Mi agradecimiento también al Prof. Sarasa, compañero y amigo, que me puso en contacto con estos amigos del Centro de Investigaciones Científicas de Zaragoza.

Conceptualmente, los alimentos transgénicos son productos genéticamente modificados mediante técnicas de Ingeniería Genética, conseguidos en unos casos mediante la supresión de algún gen y en otros, por la introducción en su ADN de uno o varios genes procedentes de otro organismo, lo que confieren al producto resultante, propiedades diferentes de las originarias.

El empeño por mejorar los productos alimenticios para el hombre y los animales, ha sido motivo de atención desde los albores de la historia. Ya en los años 12.000 y 4.000 a. de C., se realizaban *intentos de selección artificial de plantas*. Pero fue en 1986, cuando Monsanto, una multinacional dedicada a la biotecnología, la que creó la primera planta genéticamente modificada. Se trataba de una planta de tabaco, a la que se añadió un gen de resistencia para la Kanamicina.

En 1994, se aprobó la comercialización del primer alimento modificado genéticamente, los tomates creados por la Empresa Biotecnológica Calgene, a los que se introdujo un gen que aumentaba su resistencia al deterioro tras su recolección por el tiempo y la manipulación.

Probablemente, la expansión de los cultivos transgénicos fue en el año 2014, en que se llegaron a los 181 millones de hectáreas sembradas en 28 países.

En el año 2015, en los Estados Unidos, el 94% de las plantaciones de soja eran de variedades transgénicas, así como el 89% del algodón y el 89% del maíz.

Llegado este punto, cabe preguntarse, *¿qué es lo que se busca mediante estas modificaciones genéticas de los productos alimenticios?*. A lo que hay que responder, que básicamente es el aumentar su producción mediante una mayor resistencia a las plagas, a la sequía, a la salinidad de la tierra, o introduciendo mejoras en su calidad. Aspectos de una gran importancia, ya que la FAO, estima que por efecto del cambio climático, en el año 2050, la producción agrícola mundial habrá disminuido entre el 9-12%.

Otro de los objetivos que se persiguen con la manipulación genética en vegetales, es la de conseguir una mayor resistencia a los herbicidas, que eliminan solo las plantas contaminantes de los cultivos, reduciendo así la cantidad de herbicidas empleados, e indirectamente, la contaminación

del terreno, del agua de superficie y los acuíferos, consiguiendo un uso más racional de los fertilizantes y una reducción en su coste económico, sanitario y medio-ambiental.

En los últimos 15 años, se han aprobado más de cien cultivos transgénicos para consumo humano y animal, y con los datos actuales, en los países en los que se han introducido, no se han observado daños notables para la salud o el medio ambiente. Además, los agricultores usan menos pesticidas o pesticidas menos tóxicos, reduciendo la contaminación de los trabajadores y de forma muy importante, la vuelta a los campos de los insectos polinizadores, indispensables para la germinación de las plantas.

Los defensores de los alimentos transgénicos ven en estos productos la oportunidad de acabar con el hambre en el mundo, al conseguir alimentos más nutritivos y sabrosos, que incluso se podrían usar como medicamentos o vacunas, insertando los genes necesarios. Además de tener una menor necesidad de agua y mayor resistencia a las plagas, por lo que serían ideales para su siembra en los países del tercer Mundo.

Gregory Jaffe, Director del Proyecto sobre Biotecnología en el Centro para la Ciencias de Interés Público en USA, y una de las personas de mayor prestigio en este campo, asegura que: *“Los cultivos transgénicos actuales, son seguros para comer y su cultivo no entraña riesgos para el entorno”*.

Pese a lo comentado, no faltan los opositores a los alimentos transgénicos con razonamientos diametralmente opuestos, que señalan que sus efectos sobre la salud humana son aún desconocidos, esgrimiendo entre otras razones el papel en la difusión de la resistencia a antibióticos, por la inserción en ellos de marcadores de resistencia a antibióticos. No obstante, se han desarrollado alternativas para no emplear este tipo de genes o para eliminarlos de la variedad final, como exige la FDA desde 1998.

La preocupación por tanto, es la posible transferencia horizontal de estos genes de resistencia a otras especies, como bacterias de la microbiota del suelo (rizosfera) o de la microbiota intestinal de mamíferos, incluidos los humanos. Además, opinan que su consumo generalizado podría disparar el número de alergias alimentarias.

El medio ambiente sería otro gran perjudicado, por el impacto negativo que representa la pérdida de biodiversidad, al destinar grandes áreas de cultivo a estas paltas y la consiguiente modificación de los ecosistemas.

Como resumen de lo comentado, mencionaré las Conclusiones, emitidas en 2003-2004 por La Organización Mundial de la Salud: *“Cada alimento genéticamente modificado, debe ser evaluado individualmente, por lo que no es posible hacer afirmaciones generales sobre su inocuidad. Los alimentos Genéticamente modificados en el mercado de los países en los que está aprobado su consumo, han pasado por continuas evaluaciones de riesgo, incluyendo su monitorización post-comercialización, que debe ser la base de su valoración respecto a su inocuidad. Además, los gobiernos están obligados por ley, a informar a los consumidores de la procedencia y componentes de los alimentos transgénicos que se comercializan”*.

Estas son, en líneas generales, algunas de las ventajas e inconvenientes de los alimentos transgénicos, es decir, la polémica está servida y de momento las espadas continúan en alto y los interrogantes por resolver, muchos y variados.

Para hablarnos de todo ello hemos invitado a dos investigadores, desde hoy compañeros y amigos de esta corporación, el Dr. Miguel Alonso Lozano y la Dra. M^a del Carmen Rubio Luna, cuyos extensos currículos he tenido que resumir con su permiso, en aras de la brevedad de esta presentación.

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

La Dra. M. del Carmen Rubio se Licenció en Ciencias Químicas, Especialidad Orgánica, en 1996 y se Doctoró cum laude en Bioquímica por la Universidad de Zaragoza en 2001.

Ha obtenido numerosas becas pre y post-doctorales nacionales y extranjeras, entre ellas la de la Unión Europea, Programa Marie Curie de 2003 a 2005.

La carrera científica de la Dra. Rubio comenzó el último año de su licenciatura, en que entró a formar parte del grupo del Prof. Gómez-Moreno, del Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza, gracias a una beca de colaboración del MEC. Posteriormente se incorporó al grupo de "Fijación de Nitrógeno" dirigido por el Prof. Manuel Becana de la Estación Experimental de Aula Dei (EEAD-CSIC), en Zaragoza, donde realizó su Tesis Doctoral como becaria predoctoral del MEC. Durante su doctorado se especializó en el estudio de las superóxido dismutasas y otras enzimas antioxidantes de interés agronómico, y participó en cuatro proyectos de investigación.

Durante el Doctorado realizó estancias en centros universitarios de reconocido prestigio, en el Reino Unido en una ocasión y en dos en los EEUU. Terminado el Doctorado, se desplazó a la Universidad de Leiden, destacando allí sus investigaciones, sobre la función de la superóxido dismutasa. Posteriormente se incorporó al grupo de trabajo del Prof. Becana, en La Estación Experimental de Aula Dei, en la que desde 2008 lo hace en calidad de Científico Titular del Centro Sup. de Invest. Científicas (CSIC).

La Dra. Rubio, ha dirigido diversos trabajos de investigación, participado en la formación de numerosos investigadores, y actúa como evaluadora de trabajos en distintas revistas extranjeras.

Ha publicado 18 trabajos en las más prestigiosas revistas nacionales y extranjeras de la especialidad y ha colaborado en cuatro capítulos de libros del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Por su parte, El Dr. Alonso Lozano se Licenció en Biología Fundamental en la Universidad del País Vasco en 1989, y el Doctorado lo realizó bajo la dirección del Dr. Rafael Picornel, sobre el *Estudio del Fotosistema II de plantas superiores, en el Grupo de Fotosíntesis* de la Estación Experimental Aula Dei de Zaragoza (EEAD-CSIC), en el que estudiaba un complejo proteico fundamental para la vida, por cuanto sus componentes proporcionan la matriz proteica en la que se realiza la fotólisis del agua para producir oxígeno molecular y las reacciones primarias de la fotosíntesis. En paralelo, aisló mutantes resistentes al herbicida atrazina de soja, que codifica la proteína D1, componente básico en las reacciones fotosintéticas.

Concluida la Tesis Doctoral y durante 4 años, continuó sus estudios sobre los genes que controlan la fotosíntesis, como investigador en la Unidad de Investigación Asociada del Consejo Nacional para la Investigación Científica y a la Escuela Normal Superior en París.

Tras su incorporación a la Estación Experimental Aula Dei de Zaragoza, como Investigador del Programa Ramón y Cajal, inició una nueva línea de investigación sobre la *biosíntesis de lípidos y ácidos grasos en plantas*, con especial interés en las desaturasas, enzimas responsables de la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados y en la biosíntesis de las membranas del cloroplasto.

En paralelo, está interesado en el estudio de especies vegetales que producen aceite con alto valor añadido, que es utilizado en la producción de biofuel por su alto poder energético, sus propiedades térmicas, o como componente de plásticos.

En todos estos trabajos, el Grupo del Dr. Alfonso utiliza rutinariamente plantas transgénicas desarrolladas en organismos modelo, como *Arabidopsis thaliana*, como herramienta de trabajo.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Actualmente, el Dr. Alfonso compatibiliza la dirección de su Grupo de investigación con la Dirección del Departamento de Nutrición Vegetal en la Estación Experimental Aula Dei de Zaragoza.

Estas numerosas e importantes investigaciones del Dr. Alfonso, han sido publicadas, en las principales revistas nacionales extranjeras de la especialidad

Finalizo aquí mi presentación de los dos conferenciantes que hoy nos acompañan, a los que felicito de antemano por lo que estoy seguro será una exposición esclarecedora en este tema tan actual, complejo, controvertido y de gran interés para todos.

¡Muchas gracias!

EL DESAFÍO TECNOLÓGICO DE LOS CULTIVOS TRANSGÉNICOS: VENTAJAS Y RIESGOS

Desde hace unos 6.000 años la humanidad ha domesticado bacterias, hongos y levaduras para obtener productos tales como el queso, el vino o la cerveza. Podemos afirmar, por tanto, que la biotecnología ha estado presente desde el principio del desarrollo de nuestra cultura. Lo mismo se puede decir de la agricultura. Durante siglos, los agricultores han seleccionado aquellos cultivos o variedades mejor adaptados a sus necesidades (domesticación) obteniendo especies con crecimiento más rápido, semillas más grandes, frutas más dulces o mejor adaptadas a sus condiciones agroclimáticas específicas. A partir del descubrimiento de las leyes de Mendel a principio del siglo XX, se empezó a utilizar la mejora selectiva, aplicando las leyes de la herencia genética a las técnicas tradicionales de autopolinización y polinización cruzada para dirigir esa mejora de una forma más selectiva.

Los organismos modificados genéticamente (OMGs: plantas, animales o microorganismos) son aquellos que han sido modificados en el laboratorio mediante la introducción de genes de otras especies que pasan a ser parte de su genoma, proporcionándoles características que nunca obtendrían de forma natural. La primera planta transgénica se obtuvo en 1983, una planta de tabaco resistente a antibióticos. Sin embargo, el primer cultivo transgénico con uso comercial no se obtuvo hasta 1994, un tomate (FlavrSvr) creado por la compañía californiana Calgene y que presentaba un retraso en su maduración tras la cosecha. Un año después se aprobaron otros pocos cultivos para su comercialización: colza con composición de aceite modificada, maíz, algodón o patatas Bt, resistentes a plagas por expresar la toxina de *Bacillus thuringiensis*; algodón resistente al herbicida bromoxynil, soja resistente a glifosato, calabacín resistente a virus y otros tomates con retraso en la maduración. Otros cultivos utilizados con fines comerciales son la papaya resistente al virus PRSV, el arroz enriquecido con vitamina A, o “arroz dorado” (que puede aliviar la deficiencia severa en vitamina A de Asia) y una variedad de cultivos resistentes a condiciones ambientales extremas. Desde 1996, el cultivo y consumo de variedades de OMGs ha ido en aumento en todo el mundo, convirtiendo la biotecnología verde en la tecnología de cultivo con más rápida adopción de la historia. Entre 1996 y 2016, la superficie total de tierra cultivada con cultivos transgénicos aumentó 100 veces, pasando de 1,7 a 185,1 millones de hectáreas. A diferencia de lo que ocurre en los Estados Unidos, donde el cultivo de diferentes transgénicos está muy extendido, sólo existe un evento transgénico cuyo cultivo está aprobado en la Unión Europea, el maíz Bt resistente al ataque del taladro europeo, una pequeña polilla cuya larva produce grandes daños en este cultivo. España es el líder europeo en cultivo de maíz transgénico resistente a la plaga del taladro, representando casi un tercio de todo el maíz de grano que se produce en Europa. Desde su autorización en 1998, la superficie estimada de siembra de maíz modificado

genéticamente en España ha seguido una tendencia generalmente ascendente y en el año 2012 el número de hectáreas fue aproximadamente cinco veces superior al correspondiente al año 1998. La presencia de maíz modificado genéticamente es especialmente relevante en aquellas comunidades autónomas en las que la plaga tiene una mayor incidencia: Andalucía, Castilla-La Mancha, Extremadura, Navarra, Cataluña y Aragón, siendo estas dos últimas las mayoritarias.

Desde su obtención, el desarrollo de cultivos modificados genéticamente ha convivido con la mejora genética clásica. Desde que los cultivos transgénicos se empezaron a producir y comercializar en la segunda mitad del siglo XX, su uso se ha extendido a varios países y regiones, por su mayor productividad y resistencia a plagas. Sin embargo, en paralelo, ha surgido un movimiento contrario a su aceptación alegando que estos cultivos podrían no ser seguros y/o convenientes para la salud y para la alimentación de los seres humanos. La controversia sobre los OMGs es una disputa sobre las ventajas y desventajas del uso de estos organismos para la obtención de alimentos y otros productos. En la disputa se encuentran involucrados consumidores, compañías biotecnológicas, organismos gubernamentales, organizaciones no gubernamentales y científicos. En esta charla, además de presentar las metodologías utilizadas para la obtención de plantas transgénicas y sus principales ventajas frente a las mismas variedades convencionales, se discutirán, en términos científicos, algunos de los argumentos que son utilizados públicamente en su contra. Entre estos argumentos están la pérdida de biodiversidad, la aparición de resistencias no deseadas a la toxina Bt, la fuga de transgenes entre especies o su toxicidad alimentaria. En algunos de los casos en los que hay evidencias científicas que corroboran la existencia del problema, se comentarán las estrategias diseñadas para solventarlos.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 19 DE OCTUBRE DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

NUEVOS ANTICOAGULANTES,
NUEVAS PERSPECTIVAS

POR EL
DR. D. PEDRO CORONA VIRÓN
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE LA DEFENSA DE ZARAGOZA

PRESENTADOS POR EL
ILMO. SR. D. EDUARDO COSCOLÍN FUERTES
ACADÉMICO DE NÚMERO

Excelentísimo Sr. Presidente
Excelentísimos, Ilustrísimas e Ilustrísimos Sras y Sres Académicos Numerarios y Correspondientes
Compañeros y amigos, Sras y Sres

Es para mí un honor y un privilegio presentar desde esta tribuna al Doctor Pedro Corona Virón, Especialista en Cardiología del Hospital General de la Defensa en Zaragoza, por lo que expreso mi agradecimiento a la Junta Directiva de esta Docta Corporación por haberme designado para tan grato fin.

El Doctor Pedro Corona Virón nace en Zaragoza el 12 de agosto de 1955. Hijo de Pedro, ingeniero, y de Lourdes, administrativa de Dirección. Es el mayor de tres hermanos del que el más joven también es médico.

El Doctor Pedro Corona realiza su primera enseñanza en el Colegio Francés de Zaragoza, sito en la calle Zumalacárregui, donde termina teniendo la nota más alta de la clase en el antiguo Ingreso.

Realizó la enseñanza secundaria en el colegio de los Padres Agustinos cercano a su domicilio, donde con 16 años aprobó el C.O.U. Es con esos 16 años que obtiene la Diplomatura de Civilización Francesa en la Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad de Toulouse, habiendo realizado los estudios paralelamente a la enseñanza española.

Cursa varios años de Ciencias Químicas en la Facultad de Zaragoza y la carrera de Medicina y Cirugía en la misma Universidad, donde termina con 24 años.

Se traslada a París, donde es admitido en el Hospital Universitario Broussais, hospital donde se realizó la primera intervención de aneurisma aórtico, se inventó el marcapasos atómico y varias válvulas cardíacas, así como el procedimiento que todavía se emplea en la producción de las válvulas biológicas.

Ya en 1981 es nombrado Adjunto asociado y comienza su ascenso en el cursus académico y laboral, nombrado posteriormente como Adjunto, Adjunto Prorrogado, Adjunto de Primer Grado y por último Adjunto Consultante.

En 1990 obtiene por oposición nacional el grado de Practicien Hospitalier, que es el máximo grado Hospitalario en Francia, sacando el número 1 sobre 496 candidatos.

Después de una oposición ganada en Madrid como Especialista en Cardiología en el Ministerio de Defensa, trabaja en Las Palmas de Gran Canaria y desde hace 12 años en Zaragoza.

En la Universidad Paris VI y en la Facultad de Medicina Broussais-Hotel- Dieu formó parte de la Comisión de Investigación y de la Comisión de Ética. Obtuvo el Título de Especialista en Cardiología y Enfermedades Vasculares y el de Doctor en Tercer Ciclo, Títulos homologados en España posteriormente.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Ha participado en más de 25 proyectos de investigación financiados, esencialmente por la Association Claude Bernard de la Universidad de París, Laboratorios Farmacéuticos y por diversas empresas privadas.

Ha dirigido en España 10 Tesis Doctorales, todas con mención de “cum laudem” y llegando dos de ellas a la terna de Premio Extraordinario. Como curiosidad podemos citar que dirigió la Primera Tesis de Fútbol Sala presentada en España; esta Tesis fue defendida por el Doctor Javier Álvarez y tuvo como Presidente del Tribunal al Ilustrísimo Profesor Ignacio Ferreira, miembro destacado de nuestra Academia y que tenía como Título, como no podía ser de otra manera: “Parámetros Cardiológicos en el Fútbol Sala”.

Tiene publicados más de 100 artículos en revistas internacionales y más de 200 comunicaciones en Congresos Nacionales e Internacionales.

Actualmente, en el Hospital General de la Defensa en Zaragoza, tiene en desarrollo trabajos comparativos sobre varios antiagregantes y estudios sobre la oxidación metabólica cardiaca.

Ha recibido el Primer Premio a la mejor Comunicación Científica en el Congreso Mundial de Cardiología de Buenos Aires. Este Premio fue dotado con 30.000 euros que fueron íntegramente entregados a la Association Claude Bernard. Los datos presentados sirven hoy de referencia para los trasplantes cardiacos en todo el mundo.

En el terreno de la Cardiología ha realizado más de 1.000 coronariografías, más de 10.000 pruebas de esfuerzo y más de 20.000 exámenes Holter.

Ha creado, en el Hospital Universitario Broussais, Facultad de Medicina Broussais-Hotel Dieu, con el Doctor Philippe Sèller, el primer Servicio de Rehabilitación Cardiaca en París, Servicio dependiente del Departamento de Cardiología del Profesor Maurice, donde ha prestado sus servicios durante 17 años. En este Servicio creó la primera Unidad de Consumo de Oxígeno al esfuerzo de París y donde realizó el primer protocolo de Rehabilitación Cardíaca para trasplantados en el mundo. Este protocolo tuvo especial interés por el hecho de que el hospital Broussais era el que más trasplantes cardiacos realizaba en Francia.

Sus intereses en diversas materias es conocido y como ejemplo ha recibido un Diploma Honorífico de la Sociedad Americana de Astrofísica por sus trabajos y descubrimientos sobre exoplanetas.

Trabajó en el Proyecto de Genoma Humano impulsado por el Presidente Bill Clinton, donde identificó 150 grupos de este genoma.

Es miembro de diversas Organizaciones Aragonesas, siendo Caballero de la Real Hermandad de San Juan de la Peña, la única Real Hermandad existente en Aragón, y de otras Organizaciones, como los Amigos del Serrablo, que dedica sus principales esfuerzos a la restauración del patrimonio aragonés.

Está actualmente considerado como un líder de opinión en Aragón sobre la moderna coagulación y ha dado más de 100 conferencias en los últimos 8 años en muy diversos Foros. Este tema de indiscutible actualidad, importancia y trascendencia, es el tema elegido para ser presentado en una Tribuna con el alto nivel que supone la Real Academia de Medicina.

Señor Presidente, Sras y Sres, muchas gracias. He dicho.

NUEVOS ANTICOAGULANTES, NUEVAS PERSPECTIVAS

Durante los últimos cincuenta años el acenocumarol, comercialmente llamado Sintrom, ha sido el fármaco referente en España en términos de anticoagulación. En otros países se utiliza mayoritariamente la warfarina que, en definitiva, es otro anti-Vitamina K de la misma familia que el acenocumarol.

La aparición de los primeros anticoagulantes de nueva generación hace 10 años cambió el tratamiento y la perspectiva de enfermedades como la arritmia completa por fibrilación auricular no valvular, que necesita obligatoriamente una anticoagulación eficaz y segura.

Desde hace muchos años, la acción inicial se ha situado en una inhibición sobre la coagulación extrínseca asociada al bloqueo de la Vitamina K. Esta vía presenta, desgraciadamente, numerosos problemas que bien conocemos en la rutina médica diaria. Los niveles de absorción diaria de Vitamina K son naturalmente variables, dependientes de los aportes y la metabolización, de forma que es obligado realizar análisis regulares de control, muy molestos para el paciente, de la acción de los anti-vitamina K a fin de adecuar la dosis necesaria para alcanzar la anticoagulación necesaria en cada caso.

Por otra parte, la farmacodinamia de estos medicamentos es poco predecible, lo que produce una variabilidad importante, tanto intra como interindividualmente. La genética, particularmente en la actividad del citocromo P450, actúa aumentando la variabilidad individual, y la multitud de interacciones, tanto por los efectos farmacológicos como alimentarios, obliga a una monitorización continua para adaptar las dosis del fármaco, lo que dificulta su control. La consecuencia de todos estos problemas es el aumento del riesgo de hemorragias, particularmente intracraneales, lo que empaña el alto interés farmacológico de este grupo de fármacos.

El perfil del problema cambió radicalmente en 2007, con la aparición del Xymelagatrán, que aportó estabilidad y seguridad al proceso anticoagulante. Por desgracia, la toxicidad hepática ligada al fármaco hizo inviable su desarrollo y se interrumpió su comercialización. Dos años después salió al mercado el Dabigatrán (estudio RE-LY), que utiliza la misma vía de bloqueo del factor II. Este fármaco cambia de nuevo la visión que teníamos del proceso anticoagulante.

La aparición posterior de los anti factor X ha ampliado el campo de los nuevos fármacos. El rivaroxaban (estudio Rocket IV A-F) y el apixaban (estudio Aristotle) en 2011, y el edoxaban (estudio ENGAGE), en 2016, han completado el cuadro actual de los llamados nuevos anticoagulantes, que aportan una seguridad y una fiabilidad asociadas al confort para el paciente desconocidas hasta ahora. Además, esta familia de fármacos es poco sensible a la alimentación y a otros fármacos, salvo excepciones muy concretas.

Los estudios pivotaes asociados de los fármacos antes citados han dado un perfil diferente para cada uno de éstos. Se debe acompañar la elección del medicamento con un estudio obligatorio debido a la idiosincrasia del paciente. Los estudios se han centrado principalmente en dos patologías: la prevención de trombosis venosa tras la implantación de prótesis de cadera y rodilla, y la prevención de la formación de coágulos en la arritmia completa por fibrilación auricular no

valvular. La elección farmacológica estará, por tanto, determinada por diversos factores. Uno de los factores más importantes es el aclaramiento renal.

El Dabigatrán es el más penalizado por su metabolización, ya que su eliminación renal varía entre un 87% y 89 %. Otros como el Apixaban presentan una eliminación renal del 25 %. En Estados Unidos está admitido incluso en caso de diálisis renal por su alta eliminación por vía hepática.

La administración es otro de los factores determinantes. La posología del Rivaroxaban y el Edoxaban es de dosis única, y el Dabigatrán y el Apixaban se administran cada doce horas. La incidencia de la arritmia completa por fibrilación auricular no valvular dependiendo de la edad, hace más difícil la adhesión al tratamiento, por lo que, a partir de cierto deterioro cognitivo asociado a la edad, hay que priorizar el tratamiento único al tratamiento de dos dosis. Pero el deterioro del aclaramiento renal unido a la edad complica la elección del fármaco.

La necesidad de la administración del Dabigatrán, en tanto que profármaco asociado a una cierta cantidad de ácido tartárico, provoca un pequeño porcentaje de dispepsias incoercibles que limita su utilización. Sin embargo, el estudio RE-LY ha demostrado que el Dabigatrán es el nuevo anticoagulante que supera en mayor grado al Sintrom en la prevención de embolias sin aumentar el riesgo de hemorragias, por lo que sus beneficios superan en mucho sus inconvenientes.

Por otra parte, la presentación de dosis variadas para cada anticoagulante permite una adecuación de los mismos a los diferentes problemas que se presenten.

Los estudios muestran que todos los nuevos anticoagulantes han demostrado una capacidad anticoagulante no inferior o superior a la warfarina. Así mismo, las tasas de sangrado iguales o inferiores son otro de los factores que invitan a su prescripción. Igualmente, las tasas de los sangrados intracraneales son claramente inferiores en el caso de los nuevos anticoagulantes, lo que aumenta la tranquilidad del prescriptor, ya que la hemorragia intracranial es el primer temor en este tipo de tratamiento, a la hora de la prescripción.

Además, facilita la adhesión al tratamiento, la administración, siempre oral y con la misma dosis. En los cumarínicos, en cambio, la acción a las 72 horas determina a menudo distintas dosis y, muy a menudo, cambiantes, dependiendo del resultado de los valores de INR.

Por todos los factores citados, desde 2012, las guías clínicas, particularmente las Guías Europeas de la Sociedad Europea de Cardiología, recomiendan los nuevos anticoagulantes como fármacos de primera intención en la prevención de las trombosis venosas, así como en la prevención de embolias derivadas de la arritmia completa por fibrilación auricular no valvular. En estas Guías la utilización de la warfarina o del Sintrom se reserva para los casos de intolerancia a los nuevos anticoagulantes o en caso de presencia de prótesis intracardiacas artificiales. Para los casos que cursen con una prótesis intracardiaca biológica o en los casos en que se tenga que realizar una desfibrilación externa, se aconseja la utilización de los nuevos anticoagulantes.

El empleo de los nuevos anticoagulantes presenta otros problemas ya que, de entrada, es necesaria una valoración clínica precisa. Por otra parte, ninguna prueba analítica permite evaluar el estado de la hemostasia en caso de utilización de nuevos anticoagulantes. Como curiosidad se observa que el estudio hemostático de procesos que cursan con un proceso hemorrágico o trombótico no presenta siempre modificaciones en caso de utilización de nuevos anticoagulantes. Además, algunas modificaciones de estos factores derivados de la toma de los nuevos anticoagulantes no tienen ninguna trascendencia clínica. Por todo ello podemos afirmar que una buena valoración clínica y el estudio de las variables analíticas son esenciales en la elección del

nuevo anticoagulante. Pero, si estamos en curso de toma de uno de ellos, por ahora, no contamos con ninguna prueba analítica que claramente nos oriente en el proceso.

Como aspecto más destacado debemos señalar las ventajas e inconvenientes que existe entre la administración de una o dos dosis diarias. La utilización de una dosis diaria presenta puntos de máxima o de mínima concentración más importantes que los registrados en los fármacos que utilizan dos dosis diarias. Por ello, la posibilidad de un sangrado o una embolia, en el caso de una dosis diaria, es mayor que en el caso de dos tomas. También el riesgo de embolia o sangrado es mayor en los casos de olvido de una toma o de doble toma accidental. Además conviene tener en cuenta que no es infrecuente el olvido de la toma de la noche en pacientes con problemas de memoria o no habituados al tratamiento, para los que es preferible la única toma diaria, que más habitualmente es administrada por la mañana.

Antes de la implantación de un tratamiento con nuevos anticoagulantes, es requisito indispensable aplicar alguna tabla de valoración, como el CHAD-VASC, que permite evaluar el riesgo embolígeno, en la fibrilación auricular no valvular y el HAS-BLED, que realiza el estudio del riesgo hemorrágico y por ende el riesgo del tan temido accidente cerebrovascular hemorrágico. Ambas son útiles para establecer el interés de prescribir o no un nuevo anticoagulante y la dosis en cada caso.

Una de las ventajas de utilizar estos nuevos fármacos reside en el rápido comienzo de su acción anticoagulante, que se puede estimar según el producto entre 2 y 4 horas tras la primera toma, lo que contrasta con los anticoagulantes de la familia de los cumarínicos, como la warfarina o el acenocumarol, que comienzan a presentar una actividad estable a las 72 horas de la primera toma.

Otro de los problemas derivados es la aparición de un antídoto. Contrarrestar el efecto anticoagulante en el caso de los anti-vitamina K reside en la administración de fitoquinona, que corresponde con la vitamina K1, comercialmente llamado Konakion. Desgraciadamente, no se puede predecir la acción de una dosis concreta de fitoquinona en un paciente concreto, por lo que habrá que recurrir a las tablas aproximativas de administración y hacer un seguimiento con controles repetidos. Este inconveniente complica una urgencia hemorrágica bajo cumarínicos, pues ante una situación de intervención quirúrgica urgente, la administración de fitoquinona implica demora y resultados solo medianamente predecibles.

La existencia de un solo nuevo anticoagulante con acción anti factor II, como es el Dabigatrán, ha permitido utilizar un antídoto como el idarucicúmab, comercializado con el nombre de Praxbind, un anticuerpo monoclonal del Dabigatrán que logra revertir en menos de un minuto la acción anticoagulante. La salida al mercado de este antídoto ha propiciado, por un aumento de la seguridad, la difusión del Dabigatrán en detrimento de los anticoagulantes de acción anti factor X.

En marzo de 2015, en la experimentación clínica, apareció el Andexanet. Es una proteína que logra revertir los niveles de los inhibidores del factor X. Al existir diferentes productos anti factor X, la solución para anular el efecto anticoagulante no puede consistir en una respuesta monoclonal y, lógicamente, la acción bloqueadora debe ser diferente. El Andexanet es una proteína señuelo del factor X humano recombinante modificado, que los estudios han demostrado que permite revertir la inhibición del factor X en voluntarios sanos. Actúa como un competidor del factor X, que se une y aísla en la sangre a los inhibidores del factor X con una alta especificidad. Una vez ligados al Andexanet, los inhibidores del factor X son incapaces de unirse al factor X nativo, permitiendo la restauración de los procesos hemostáticos normales. La reversión que se produce es de tipo flexible, controlada y de acción corta. En los estudios responsables (Annexa 1, 2, 3 y 4) con diferentes medicamentos inhibidores del factor X se realizaron administraciones

del Andexanet, consistentes en perfusiones de 2 horas de duración tras un bolo inicial. Esta secuencia nos obligará a una administración parecida en la práctica clínica posterior y terminará por ser un inconveniente si lo comparamos con el Praxbind.

Por todo lo expuesto, se puede concluir que la aparición de los nuevos anticoagulantes ha cambiado totalmente la perspectiva de la anticoagulación en régimen ambulatorio. Gracias a la ausencia de controles con toma de sangre, los pacientes en arritmia completa por fibrilación auricular no valvular pueden disfrutar de un confort y una seguridad mucho mayores que con los anteriores anticoagulantes. Como ha mostrado la Sociedad Europea de Cardiología en sus sucesivas guías, la posibilidad de posología fija, en una o dos tomas, y la garantía de una menor tasa de hemorragias intracraneales, asociado a una ausencia en la necesidad de control, los hacen los fármacos de primera elección en caso de arritmia completa por fibrilación auricular no valvular, como es el caso de prácticamente dos millones de pacientes actualmente en España.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 2 DE NOVIEMBRE DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

LA ESCUELA DE FARMACOLOGÍA DE ZARAGOZA.
A PROPÓSITO DEL CENTENARIO DEL NACIMIENTO
DEL ACADÉMICO DE HONOR
EXCMO. SR. D. MANUEL ARMIJO VALENZUELA

POR
ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA
SECRETARIO GENERAL Y ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO
Y MÁRQUEZ DE PRADO
ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. FERNANDO SOLSONA MOTREL
PRESIDENTE DE HONOR Y ACADÉMICO DE NÚMERO

Palabras iniciales por el Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel.

Tradicionalmente Aragón es tierra de juristas. Pero son muchas las especialidades de la cultura en que Aragón ha mostrado, y mas últimamente, tener una señalada tendencia al cultivo de otras parcelas:

—Las matemáticas, ya que en los siglos XV y XVI los mas señalados matemáticos de Paris fueron aragoneses: Gaspar Lax, Pedro Ciruelo, Miguel Francés (de la parroquia del Gancho).

—Los botánicos desde la Gasca, Echandia, Loscos, Pardo Castrón, Pardo Bartolini, Zapater y otros naturalistas destacados, como Odón de Buen y Felix de Azahara.

—En la misma línea, los histólogos, también estudiosos de la naturaleza; la Escuela de D. Santiago, entre españoles, será siempre Ramón y Cajal y su hermano Pedro y discípulos de ambos Jorge Francisco Tello, Rafael Lorente de No, Julián Santibáñez, Ramón Martínez, Isaac Costero, Pedro Ramón Vinós, Alfredo Carrato y de la última generación de Cajal, Santiago Ramon y Cajal Agüeras.

—Fisiologos y farmacólogos del siglo XX, Pié, López Otín, Ordovás.

En 1929, Benigno Lorenzo Velázquez, nacido el 13.2.1901, en Ávila, llega a Zaragoza para ocupar la plaza que había ganado en oposición, de Catedrático de Farmacología en nuestra ciudad. Velázquez había cursado estudios primarios en Avila y Medicina en Madrid, entre 1917 y 1921. Fue interno de Farmacología y Terapéutica, 1921, y Premio Benito Hernando en 1920. Interno Pensionado en el Hospital Provincial de Madrid con el número 1, en 1920 y había obtenido los premios extraordinarios de Licenciatura y Doctorado.

Fue pensionado en Alemania, en Koenisberg, en Prusia en 1926-27 y a su vuelta fue un año médico rural en Pozorrubio (Cuenca). Llegó a Zaragoza en diciembre del 29 acompañado de la Dra. Amparo Carnicero, su mujer, como único ayudante. Pero en Zaragoza supo rodearse pronto de un buen equipo creando así La Escuela de Farmacología de Velázquez en Zaragoza. El primero de ellos fue Mariano Mateo Tinao, que sería Catedrático en Zaragoza tras la guerra incivil. Con los años otros miembros de esta Escuela llegarían a Catedráticos de Farmacología. No menos de los siguientes:

Félix Sanz Sánchez (Olvega Soria) que lo sería de Farmacología en Veterinaria.

Manuel Armijo Valenzuela. En 1946 obtendría la Cátedra de Farmacología en Cádiz de donde pasaría a Valladolid y en 1963, tras nueva oposición, pasaría a desempeñar la plaza de Catedrático de Hidrología de Madrid.

José María Bayo Bayo que obtendría la Cátedra de Salamanca, y allí se jubiló a la edad reglamentaria.

Perfecto García de Jalón, que obtendría la Cátedra de Cádiz de donde pasaría a Valladolid.

Elio Membrado, que obtendría la Cátedra de Anestesiología en Salamanca y de allí pasaría a la de Madrid, y finalmente,

Pascual López Lorenzo, excelente Catedrático de Farmacología de Veterinaria de Zaragoza, que crearía en nuestra ciudad la Cátedra de Industrias de la leche, la carne y el pescado, con que llevó a cabo la hazaña con dos discípulos suyos en 1968 de obtener las Cátedras de Tecnología de los Alimentos de Madrid, Bromatología de Madrid y Justino Burgos la de Tecnología de los Alimentos de León.

Fueron también discípulos suyos los Dres. Pedro Sánchez, Velasco Martín y Lorenzo Fernández, y discípulos-nietos Bernabé Sanz, Justino Burgos, Luís Pablo Rodríguez, R. Pérez, discípulo de Pedro Sánchez, que sería con el tiempo Catedrático de León en Nicaragua.

La trayectoria de Velázquez, hombre de gran laboriosidad y con indudables condiciones de líder fue fruto de su sólida cultura científica con 101 artículos científicos, 50 tesis doctorales dirigidas, buenos discursos en la Real Academia de Medicina de Zaragoza con motivo de su nombramiento de Académico de Honor y lo mismo en nuestra Universidad cuando fue nombrado doctor honoris causa, llevó a cabo trabajos con la colaboración de Armijo y Trinchán sobre encimas, vitaminas, bases farmacológicas de la terapéutica, antibióticos, y con gran afición a resumir en breves trabajos titulados “Actualizaciones” los avances de la Farmacología.

Realmente cuando Velázquez marchó a Madrid tras la guerra en 1941 quedó a cargo de la Cátedra Mariano Mateo Tíno (nacido en Bañón, Teruel, en enero de 1911), con tanta sabiduría ejerció en Zaragoza con su mala fortuna en la salud. Don Mariano, tras su doctorado en Madrid en 1941 obtendría la Cátedra en 1944, desarrollando una vida académica en Zaragoza envidiable. Se jubiló en 1981. Había sido miembro de la Junta de Gobierno de la Universidad en los años 40 e interventor general de la misma. Entre 1957 y 1961 fue consejero Nacional de Educación y la lección Inaugural de curso en la Universidad de Zaragoza en 1960 fue sin duda una de las mejores oídas nunca (la mejor de las más de 60 que yo he podido leer de nuestra Universidad).

D. Mariano fue, además, Jefe de Sección de CSIC de Zaragoza en 1945; en 1946 fue nombrado Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Zaragoza y ejerció la medicina en la Casa de Socorro de Nuestra Ciudad, pues obtuvo por oposición la plaza de Médico de la Beneficencia Municipal y mas tarde fue consultor en la Seguridad Social de Zaragoza, lo que lo permitió con satisfacción el ejercicio de la Medicina Asistencial.

Manuel Armijo Valenzuela, zaragozano nacido en 1917 en la calle D. Jaime en la antigua casa del Rosario, presidida por una imagen dentro de una gran hornacina en el primer piso de la fachada de dicho edificio, comenzó la carrera en Zaragoza y cuando marchó el Prof. Velázquez a Madrid, éste le ofreció marchar con él y en donde su talento natural, como en el caso de Mateo Tíno le permitió una espléndida carrera científica y ser Catedrático en Cádiz, Valladolid y Madrid, en las dos primeras ciudades de Farmacología y finalmente en Madrid a partir de 1963, como Catedrático de Hidrología Médica. Su espléndida carrera como farmacólogo y su excelente preparación en Madrid, Lisboa, Toronto, Heidelberg y Roma. Que será expuesta a continuación por el Dr. Mateo Arrizabalaga. Yo mismo, en exposición posterior resumiré su obra en Hidrología Médica.

Como demostración última en esta sesión del magisterio de Velásquez. El Prof. Carapeto resumirá la vida y obra de José María Bayo Bayo, hombre muy destacado en Farmacología Médica, y zaragozano neto de la Parroquia de San Pablo de lo que se sentía muy orgulloso.

Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga.

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina
Excelentísimos e Ilustrísimos Sra. y Sres. Académicos.
Sras. y Sres.

Es un honor haber recibido de nuestra Junta Directiva, por indicación del Prof. Solsona, el encargo de participar, con el Prof. Carapeto y con él mismo, en esta sesión continuadora de su veterana y fructífera empresa de dar a conocer y conmemorar hechos y vidas de aragoneses ilustres. Hoy el objeto de la semblanza que les presento es el que fue, aunque no sólo eso, catedrático de Farmacología, el Prof. D. Manuel Armijo Valenzuela, cuyo nacimiento hace un siglo motiva esta sesión y que perteneció a la escuela de farmacología aragonesa.

No es presuntuoso emplear este término, toda vez que fue el Presidente de esta Real Academia, el Dr. D. Ricardo Horno Liria, quien creo que lo acuñó, al decir que “se trataba de una escuela de farmacología aragonesa, cuyos miembros se repartieron por toda la geografía española”. Con ello se refería a los integrantes del grupo de colaboradores que en este mismo edificio, cuando era Facultad de Medicina, fueron discípulos del Prof. D. Benigno Lorenzo Velázquez, quien en el prólogo de la undécima edición, de 1970, de su libro la “Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología Experimental”, dejó escrito: “Nuestra estancia al frente de la cátedra de Terapéutica y Farmacología de la Facultad de Medicina de Zaragoza, de 1930 a 1941, fue la época heroica en que la vocación lo pudo todo, desde conseguir un pequeño laboratorio experimental, que no existía, hasta lograr que una serie de alumnos se uniesen a nosotros formando con ellos un pequeño equipo, que, con ridículos medios, fue capaz de ir despertando vocaciones. Mateo Tinao, Armijo Valenzuela, García de Jalón, Bayo y Bayo, Sanz Sánchez, Elio Membrado, que después habían de lograr cátedras en la Universidad española, nos estimularon a seguir en la brecha, que continuaba siendo heroica dentro de la Universidad”. Esta larga cita es la mejor síntesis de lo que se debía entender por “escuela aragonesa de farmacología”, si se acompaña de la fotografía de los mencionados profesores que, realizada en 1955 incluyendo a López Lorenzo, consta en el citado prólogo y ha sido reproducida en numerosas publicaciones.

La definición de esta escuela dada por su propio fundador exige matizaciones referentes a sus antecedentes y consecuentes, en el tiempo y en el espacio, así como en sus dimensiones científicas.

Fue Rudolf Buchheim, de la escuela del fisiólogo Magendie, quien desarrolló la farmacología experimental, en un laboratorio en su propia casa, en Dorpat, hoy Tartu, en Estonia, entonces rusa, ciudad donde desarrolló su profesorado de terapéutica, dando las primeras clases de farmacología. Su discípulo, Oswald Schmiedeberg, profesor en Estrasburgo, fundó el primer Instituto de Farmacología, de cuyo magisterio irradiaron a todo el mundo muy ilustres

farmacólogos, como el patriarca de la farmacología española, el entrañable y recordado D. Teófilo Hernando, maestro de farmacólogos españoles desde su cátedra de Terapéutica, Materia Médica y Arte de recetar, en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Allí dio clases a su alumno Benigno Lorenzo Velázquez. Cuando éste ocupó esa misma cátedra desde 1941 a 1971, formó otras generaciones de discípulos, futuros catedráticos, incluyendo profesores de universidades sudamericanas como la de San Pablo en Brasil y la de El Salvador de Buenos Aires, lo que demuestra la extensión geográfica de su magisterio.

Lo propio sucedió en Zaragoza, donde su sucesor, Mateo Tinao, mi padre, fue catedrático de Farmacología. No procede aquí glosar su obra, pues de ello se encargó el Prof. Solsona, en este mismo lugar, en la sesión científica del día 7 de abril de 2011, con motivo del centenario de su nacimiento.

Ahora, cuando la farmacología experimental es objeto de estudio en las Facultades de Medicina y de Veterinaria, la farmacodinamia constituye el pilar científico de la terapéutica farmacológica, al poder explicar las acciones de los fármacos, incluso a nivel molecular, en las funciones afectadas por la enfermedad, relacionando dichas acciones con la fisiopatología, lo que implica la importancia de que los profesores de farmacología conozcan las enfermedades, preferiblemente por haber tenido experiencia clínica. De hecho, ejercieron la medicina una serie de profesores citados: Don Benigno fue médico en Pozo-Rubio de Santiago, en Cuenca. Mateo Tinao practicó tanto la medicina general como la especialidad de Endocrinología y Nutrición. Lo propio hizo quien les habla y, por experiencia propia, puedo asegurar la utilidad de conocer las patologías para un profesor que deba explicar cómo actúan los fármacos en ellas. La mejor clase sobre antianginosos la oí al Prof. D. Ignacio Ferreira, quien la impartió a mis alumnos, aceptando gentilmente una invitación mía.

Esas condiciones cumplía sobradamente el Prof. D. Manuel Armijo Valenzuela. Aunque nunca lo traté, lo conocí en un viaje al Instituto de Farmacología de Madrid, en que coincidí con él. Su trato exquisito, cortés y educado fue el que cabía esperar de un caballero con su apariencia elegante y distinguida.

Sin otra cosa que poder decir por experiencia propia, he utilizado una biografía escrita por su sobrino, el Dr. D. Francisco Armijo Castro, publicada en un anexo de la revista *Anales de Hidrología Médica* y un artículo de su discípulo, el Prof. D. Luis Pablo Rodríguez, publicado en el *Boletín de la Sociedad Española de Hidrología Médica*. De ahí proceden los datos que les ofrezco.

El zaragozano D. Manuel Armijo estudió la Licenciatura de Medicina en nuestra Facultad, donde al obtener una plaza de alumno Interno Pensionado de Terapéutica Clínica, pasó a ser discípulo de D. Benigno, quien, al trasladarse a Madrid en 1941, le propuso ir con él para hacer su tesis doctoral. Así, con la carrera recién terminada, fue en la Facultad de Medicina de la Complutense de Madrid, al principio, Preparador Técnico de Farmacología y luego Profesor Auxiliar de la asignatura desde 1942 hasta 1946. Obtuvo el Premio Extraordinario en 1943, por la tesis doctoral sobre "Algunas acciones farmacológicas del salicilato sódico y sus relaciones con el shock peptónico e histamínico", en la que constató sus efectos hipoglucemiantes y hemorrágicos, entre otros.

Desde su tesis doctoral, hasta 2007 en que aparece su último artículo en *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, cuando contaba ya 90 años, transcurren 65 de larga actividad intelectual, que se tradujo en las 368 publicaciones que cita Armijo Castro en la lista que adjunta a su biografía, entre artículos, ponencias y comunicaciones a congresos, conferencias, libros propios y capítulos para la Farmacología de Velázquez, como solíamos llamarla.

Entre 1943 y el siguiente publicó sus nueve primeros trabajos, sobre todo en la revista "Farmacoterapia actual". Ello le animó a opositar por primera vez a una cátedra de Farmacología, que quedó desierta, pues se adujo que no tenía experiencia internacional y con sus 27 años era demasiado joven. Lo primero lo subsanó yendo a la Facultad de Medicina de Lisboa, al Instituto Best de Toronto y a las universidades de Heidelberg y Berna, donde trabajó con ilustres profesores. Lo segundo, la juventud, lo fue arreglando el tiempo, que no perdió, ya que en 1945, publicó diez trabajos sobre antituberculosos, estrógenos y dosis altas de vitaminas A y C y el primero de una larga serie sobre aguas mineromedicinales. Ese mismo año, se presentó, ganando la quinta plaza, a la oposición a Médicos de Aguas Mineromedicinales Inspectores de Establecimientos Balnearios. Concurrieron otros catedráticos cuando D. Manuel Armijo aún no lo era, pero eso quedó también subsanado el año siguiente, en 1946, cuando obtuvo la cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de Cádiz.

Allí la dotación del laboratorio era mínima, salvo el baño de órganos y los animales de experimentación, pero publicó siete trabajos aquel año y el siguiente vieron la luz dos, uno de ellos titulado "Ejercicios prácticos de Farmacología experimental", editado en Zaragoza, siendo coautor con el Prof. Mateo Tinao, mi padre.

Por fin, en 1949, se trasladó a Valladolid, donde fue catedrático de Farmacología hasta 1963. En este periodo, continuando aún la tradición experimental anterior, con animales y baños de órganos, introdujo nuevas técnicas, como el cultivo de tejidos, con lo que estudió las acciones de fármacos sobre el metabolismo celular. Fue Jefe de la Sección de Farmacología de Valladolid del C.S.I.C. Dirigió allí nueve tesis doctorales, de las 16 que cita Armijo Castro en su currículo, cuya lectura crítica y detenida de la lista de publicaciones que adjunta, permite observar la evolución de sus intereses científicos y el transcurso de su muy rica vida académica.

Sus publicaciones aparecen con frecuencia en las revistas Farmacoterapia Actual y Archivos del Instituto de Farmacología Experimental, y conforme lo permiten sus relaciones internacionales, va publicando en revistas portuguesas, suizas, francesas, etc., en los correspondientes idiomas. De las 368 citas de Armijo Castro, cuando llegó a Valladolid había publicado 40, pero cuando se trasladó a Madrid como catedrático de Hidrología eran ya 125 en 1963. Esa diferencia de 85 publicaciones, de las que 58 son de temas farmacológicos, merecen un especial comentario, pues reflejan su mayor actividad como catedrático de Farmacología. En ellas pasa de estudiar, al principio, las vitaminas A y B1 y las hormonas corticosuprarrenales, a los gangliopléjicos y los anticolinérgicos. Después, en 1953, dedica tres trabajos a la acción broncolítica de la lobelina, alcaloide de la lobelia inflata, cuyas hojas fumaban los indios de las praderas, por lo que se llamó "tabaco indio". Dado que fue el primero en describir esta acción, tuvo repercusión en el ámbito farmacológico, aunque no se llegara a usar en terapéutica, por la contaminación de sus efectos nicotínicos, lo que hacía que su acción respiratoria fuese inconstante. En 1956 estudia la toxicidad del cloramfenicol, tema importante entonces, pues en Norteamérica se habían comunicado casos de pancitopenia por idiosincrasia, lo que quizá explicara que en España no se conociera ningún caso, aparte de la depresión medular tóxica reversible, propia de las dosis altas. Luego se interesa por los antituberculosos, particularmente por la estreptomycinina y su derivado dihidro, cuya toxicidad estudia sobre todo en 1958, a lo que dedica las cuatro publicaciones de ese año. Continúa con ello en años sucesivos ampliando su interés a la penicilina y al doping.

El año 1961 marca una polarización definitiva sobre sus intereses científicos, pues en enero había fallecido el catedrático de Hidrología de Madrid, D. José San Román Rouyer, lo que sin duda le hace plantearse la posibilidad de optar a la plaza vacante cuando se convoque, como lo

demuestra el hecho de que ese año publique un artículo sobre dicha especialidad. Que lo dicho no es una impresión lo demuestra que en 1962, el año más prolífico, con 16 publicaciones, de ellas sólo siete fueron de farmacología, pero hubo otras siete sobre aguas minero-medicinales. Es así como, en 1963, en que gana la cátedra de Hidrología de Madrid, sólo publica un trabajo farmacológico, sobre efectos indeseables de los psicoestimulantes y el resto son ya artículos de su especialidad definitiva. En conjunto puede decirse que en esta etapa valisoletana evoluciona en farmacología, desde sus iniciales intereses por las vitaminas, pasando por los gangliopléjicos, incluida la lobelina, y por los antibióticos más importantes, fijándose sobre todo en sus reacciones adversas, para concluir en el mal uso de fármacos para el doping.

A partir de su llegada a Madrid en 1963, es obvio que no abandonó su interés por la farmacología, pues allí le favoreció haber sido director del Departamento de Investigación Básica de los Laboratorios Alter y Presidente de Farmabiión, tras la muerte del anterior, un año antes.

Se rodeó en dicha empresa de un grupo eficaz de colaboradores, entre ellos futuros catedráticos de Farmacia, lo que, además de los medios materiales adecuados, le permitió realizar una importante labor científica. De hecho, si en ese año contaba con 125 publicaciones, hasta las 368 contabilizadas, faltan 243, de las que 78 son de muy distintos aspectos farmacológicos, pues desde sus anteriores temas que no abandona, de modo singular antibióticos, hormonas y psicofármacos, no deja de captar su interés cuanta novedad aparece y así escribe sobre nuevos analgésicos como eterilato, o los antiateromatosos modernos como etofibrato y clofibrato. Evidentemente publica cada vez más sobre asuntos relacionados con la Hidrología, incluso desde el punto de vista farmacológico, pero a partir de 1983 todos sus trabajos son de Hidrología Médica y no publica ninguno más de farmacología. Tras su jubilación en 1986, continuó con su actividad, incluso incrementada, pues si en 1987 se registran nueve publicaciones, en 1988 son 17.

Y siguió muy activo hasta 1991, en que se le nombró Académico de Honor de nuestra Real Academia. Su discurso fue sobre la cura balnearia y la "laudatio" la pronunció D. Antonio Zubiri Vidal, siendo Presidente D. Francisco Marín Górriz.

La sesión se celebró el día 20 de febrero de 1992, en cumplimiento del acuerdo tomado en la Sesión Plenaria del día 12 de diciembre de 1991, cuyo extracto del acta, que custodio por mi cargo, dice así: "Para la vacante existente en los Académicos de Honor, por fallecimiento del Dr. López Ibor se propuso al Dr. D. Manuel Armijo Valenzuela, Académico Correspondiente, y quedó aprobado por unanimidad, a propuesta del Presidente".

Luego fue disminuyendo poco a poco su actividad y desde 1997, con sus 80 años, publicaba un artículo por año, todos de su especialidad, siempre ya en los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, a la que pertenecía desde 1975. En 2007 a sus 90 años, dejó de publicar.

Hay un hecho muy importante con el que concluiré esta semblanza. Me refiero a que leyendo con atención el listado de publicaciones que proporciona Armijo Castro, se puede observar algo fundamental en los intereses científicos de D. Manuel: si ya hemos visto que estudió los psicofármacos, al principio no extraña que en 1988, año de gran actividad, pero ya jubilado, publique un artículo sobre la cura balnearia en procesos neuróticos. Pero en 1989 publica "Depresiones en la Tercera Edad y cura Balnearia" y en 1991, "Curas balnearias en las depresiones de la tercera edad".

En 1994, uno de sus dos trabajos reza: "Cansancio de la vida" y, cuando ya sólo publicaba un artículo por año, tres de ellos se titularon: "Lucubraciones acerca de las curas balnearias en el sentimiento de tristeza", otro, "Envejecimiento, cansancio de la vida. Curas balnearias", hasta que en 2006, con 89 años, su penúltimo artículo fue: "Curas balnearias en cuadros depresivos y depresiones encubiertas".

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Confieso que al ir leyendo estas últimas páginas de su extenso currículum me embargó un profundo sentimiento de tristeza, apenas aliviado por la admiración por quien encaraba su propio declive con tanta valentía, incluso sugería el remedio con sus conocimientos científicos.

Pero yo sé que un hombre muestra su verdadera grandeza humana cuando al declinar la vida puede mirar atrás y contemplar su obra, aunque sea con la pena de no poder más. Por eso pensé y sigo pensando con emoción al dejar de hablar sobre este gran aragonés: “Adiós, maestro”.

Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado.

Excmo. Sr. Presidente
Ilmos. Sras. y Srs. Academicos
Sras. y Srs.

Por invitación del Prof. Fernando Solsona, intervengo en esta Sesión Homenaje al Prof. Manuel Armijo Valenzuela, y lo hago para recordar la figura de uno de sus compañeros y amigo más distinguido, el Prof. D. José María Bayo Bayo, del que yo fui primero alumno y después compañero en el Claustro de Profesores, en mi querida y recordada Facultad de Medicina de Salamanca.

D. José María Bayo Bayo, nació en Zaragoza en 1916 y en 1931, con poco más de quince años, inició los estudios de Medicina en esta Facultad de Medicina como alumno libre, ya que no tenía la edad reglamentaria para su ingreso en la Universidad.

La Guerra Civil, retrasó el final de su carrera hasta 1940, en qué inició el Doctorado con el Prof. Benigno Lorenzo Velázquez, Catedrático de Farmacología de esta Facultad de Medicina de Zaragoza, en la que creó, en palabras del Prof. Antonio Zubiri Vidal, prestigioso Dermatólogo y Académico Numerario de esta Real Academia: “una escuela de farmacología de extraordinario prestigio, entre cuyos discípulos y compañeros cabe mencionar a los Profesores: Mariano Mateo Tinao, Félix Sanz Sánchez, Manuel Armijo Valenzuela, Perfecto García de Jalón, José María Bayo Bayo, Pascual López Lorenzo y Francisco Javier Elio Membrado”.

Otro ilustre médico zaragozano y presidente que fue de esta Real Academia de Medicina, el Doctor Ricardo Horno Liria, dijo que: “realmente se trataba de una escuela de farmacología, cuyos miembros se repartieron por toda la geografía española”.

El Profesor Lorenzo Velázquez, creador de esta Escuela Farmacológica en Zaragoza, se trasladó en 1941 a la Universidad Central de Madrid, invitando a que le acompañasen sus discípulos de Zaragoza, entre ellos a D. José María Bayo, que comenzó inmediatamente su Tesis Doctoral, y a su inseparable amigo desde el comienzo de la carrera, D. Perfecto García de Jalón, con el que mantendría una gran amistad de por vida.

Su Tesis Doctoral, con el título: “Antagonismo farmacológico por vía suboccipital e intravenosa de los hipnóticos barbitúricos y estimulantes centrales de la respiración” la defendió en 1942, obteniendo la máxima calificación.

La colaboración entre D. José María Bayo y García de Jalón era muy estrecha, teniendo ambos que hacer frente a sus necesidades vitales, por lo que necesitaron trabajar en la incipiente industria farmacéutica madrileña, lo que no les impedía dedicar tiempo a la investigación en temas muy variados, publicando sus resultados en las todavía balbucientes revistas de la especialidad de

la primera mitad de los años 40, entre ellos: El Ringer hipocálcico o “solución de Jalón”, artículo reconocido y valorado internacionalmente. Se trataba de una solución de líquido nutricio para las preparaciones aisladas de útero de cobaya, que fue patrocinada por los Laboratorios Llorente.

Poco después, D. José María Bayo marchó al Instituto de Farmacología de Zúrich, donde aprendió junto a Gautier, técnicas de “amplificación de señales mecánicas para el registro gráfico de contracciones intestinales”. Ello le permitió presentar resultados novedosos en sus oposiciones a Cátedra, finalizadas el 4 de diciembre de 1948, en las que ganó la plaza de Catedrático de Farmacología de la Universidad de Santiago, a la que se incorporó en Enero de 1949. En tanto que García de Jalón, que había obtenido el número uno en las mismas oposiciones, eligió Cádiz.

Posiblemente, el deseo del Prof. Villarino, por entonces Catedrático en Salamanca, de regresar a su tierra gallega y del Prof. Bayo, de acercarse a Madrid donde residía su familia, condicionó el que solicitaran del Ministerio de Educación, y éste les concedió, la permuta de ambas Cátedras. De esa forma, D. José María Bayo se trasladó a la Universidad de Salamanca en 1955. Una vez en Salamanca, Don José María inició el desarrollo de su “Instituto Farmacológico”, como a él le gustaba llamarlo. Para ello contaba con la colaboración del Dr. Barja, que le había acompañado desde Santiago, y del Dr. Pedraza, Prof. Adjunto en la Cátedra de Salamanca desde hacía varios años.

Yo conocí a D. José María Bayo, siendo alumno de Farmacología durante el curso 1962-63 y de sus características como docente y de su aspecto físico, guardo un recuerdo perfectamente nítido. Hombre serio en extremo, de estatura media-baja, siempre vestido con traje gris completo, encorvado levemente al caminar, con las manos entrelazadas en la espalda y mirando siempre al suelo, era la figura más clásica de lo que en aquel tiempo se había generalizado con el término de “viejo profesor”. D. José M^a, sin embargo, no era tan viejo según pude saber años después. Recuerdo perfectamente su caminar siempre pausado y solitario por los pasillos de la Vieja Facultad de Medicina, en cuyo primer piso estaban las dependencias del Servicio de Farmacología y su despacho. Pasillo que recorría lentamente, dando chupadas a su compañero inseparable, el cigarrillo de ducados, que consumía sin pausa uno tras otro, provocándole con frecuencia accesos de tos, que le congestionaban y le obligaban a asistirse de un enorme pañuelo blanco, que sacaba en desorden del bolsillo de su pantalón. Entraba en clase, se sentaba y sacaba del bolsillo de su chaqueta unos papeles que depositaba sobre la mesa, y sin mediar palabra comenzaba la explicación del tema del día. Su libro recomendado y seguido fielmente, era la impresionante “Farmacología de Lorenzo Velázquez” en un solo tomo, que por su tamaño y peso imponía desde el primer momento. Durante las clases continuaba fumando incansablemente, tosiendo con frecuencia, y cuando sonaba el timbre de fin de la clase que accionaba algún bedel, parsimoniosamente se levantaba de la mesa y en la misma actitud emprendía el regreso a su despacho. Era, sin desear cargar las tintas, un profesor al más viejo estilo de aquel tiempo, pero igualmente, en él se apreciaba una gran formación académica y facilidad de palabra, que ocasionalmente demostraba con clases verdaderamente magistrales. Cuando finalicé los estudios de Licenciatura y comencé la Especialidad de Dermatología en Salamanca, bajo la Dirección del que ha sido mi Maestro, mentor y amigo hasta su fallecimiento, y al que debo en gran parte lo que he conseguido, mi admirado y querido Profesor. D. Antonio García Pérez, Catedrático de Dermatología, entré a residir en la Residencia de Médicos, anexa al hoy ya desaparecido Hospital Provincial de Salamanca, muy limitada en número de residentes, 15 en total, pero en la que tuve la inmensa suerte de convivir y aprender de personalidades y maestros de la medicina, como el Prof. Ciril Rozman, Catedrático de Patología Médica; el Prof. Rafael Alcalá Santaella, de Digestivo; el Prof. Luis Zamorano Sanabra, de Anatomía Patológica; el Prof. Casado de Frías, de Pediatría y el Prof. José María Bayo, que se ocupaba de la Dirección de esta Residencia. Allí aprendí a conocer

y valorar el ser humano, que encerraba la adusta apariencia de D. José María. Las características relativamente limitadas del espacio en que nos movíamos los residentes, facilitaban una relación muy estrecha, especialmente durante las comidas, todos sentados en torno a una amplia mesa, a la que accedíamos según llegábamos de nuestras misiones hospitalarias o académicas.

Las conversaciones sobre temas médicos, pero igualmente de cualquier otra índole, eran extraordinariamente formativas para nosotros, los incipientes médicos en formación. Personalidades tan dispares como la de D. José M^a Bayo, introvertido, y D. Luis Zamorano, extrovertido y ampuloso, era inevitable que chocaran, pero siempre de forma jocosa y haciendo gala de educación e ingenio, en la que la socarronería de D. José María, ganaba generalmente la batalla al expansivo Zamorano. Salvo estos momentos de relajada y amena charla, D. José María era un hombre taciturno y obsesionado por su traslado a Madrid, donde vivía toda su familia y creo recordar, que su esposa regentaba una Farmacia. Más de una vez le escuché decir con malicia: “el monumento más importante que hay en Salamanca es el letrero que hay al final del puente romano, que dice: A Madrid 212 Km”.

Él era un hombre culto e inteligente, por lo que este comentario, no era más que la expresión de su desazón, por una meta no conseguida. Para los que comenzábamos la andadura universitaria, fue todo un lujo convivir y aprender del comportamiento de estas personalidades de la medicina, y debió ser así como digo, porque de un núcleo tan reducido de incipientes médicos salieron varios Catedráticos: Álvaro Urbano Márquez de Patología Médica en Barcelona, Luis García Nieto de Hematología en La Laguna, José M^a Castro de Anatomía en Cádiz, Valentín Conde de Psiquiatría en Valladolid, y yo mismo. También Jefes de Servicio, como Fernando Ledesma en el Miguel Servet de Zaragoza.

He dejado para el final al también residente, el Prof. José Nicolás Boada Juárez, Catedrático de Farmacología de La Laguna, discípulo del Prof. Bayo, cuya relación universitaria y afectiva se inició en aquella Residencia de Médicos. El Prof. Boada y yo éramos, además, compañeros de curso de la carrera y, sobre todo, amigos. Hoy es Presidente de la Real Academia de Medicina de Canarias, al que agradezco muy sinceramente la información científica que sobre su maestro, D. José María Bayo, me ha proporcionado. La Universidad de Salamanca, era considerada por gran parte de sus Catedráticos foráneos, como una Universidad de paso, para conseguir la meta de la Central de Madrid, como final de la carrera universitaria, debido especialmente a la relativa cercanía de las dos ciudades, lo que se aprovechaba para ir y venir a Madrid los fines de semana, donde generalmente residían sus familias.

D. José María, que no era el único que realizaba este periplo semanal, contaba con amigos “transportistas” para realizar el viaje, entre otros, el Prof. Francisco Llaveró de Psiquiatría, o el Prof. Sánchez Rodríguez de Otorrino. Viaje que realizaban en sus cómodos y lujosos automóviles para aquellos tiempos, además de que ambos disponían de chófer. La llegada como Rector de la Universidad de Salamanca del Prof. Tovar procedente de alguna Universidad alemana, y la implantación de nuevas ideas y criterios sobre la forma de ejercer la docencia y su control, dificultaron, por lo menos en parte, estos hábitos viajeros de parte del profesorado. Quiero aclarar, que en absoluto era exclusivamente el profesorado de Medicina, los que se beneficiaban de estas arraigadas costumbres. Podría mencionar a varios Profesores de otras Facultades, entre ellos, al Prof. Tierno Galván.

Hacia los años 70, finalizó la restauración por la Universidad, del antiguo Colegio de los Irlandeses, conocido ahora como Colegio Mayor Arzobispo Fonseca, acondicionado para alojar postgraduados de ambos sexos, batalla esta última que ganó no sin esfuerzo y resistencia,

la Profa. Gloria Begué Cantón, Catedrática de Economía Política y Hacienda Pública y años después, Senadora de Designación Real en las Cortes Constituyentes. A esta joya arquitectónica plateresca restaurada, de las muchas que encierra Salamanca, construida en 1519, nos trasladamos gran parte de los que vivíamos en la Residencia de Médicos, entre otros, D. José María y yo mismo. Sin embargo, poco cambió el régimen de vida para Don. José María, aunque aquí, la convivencia con personas de otro sexo, además del carácter multidisciplinar de los colegiales, incluida la nacionalidad, permitían, especialmente a los más jóvenes, una convivencia mucho más abierta, enriquecedora y moderna. A D. José María, era clásico verlo sentado en el bar, siempre fumando y con un vaso de güisqui a medio consumir, esperando la hora de entrar en el comedor. Después de la comida y tras el reposo indispensable, salía hacia su Despacho del Depto. de Farmacología, distante menos de 100 m, donde pasaba la tarde trabajando, como lo atestiguan las numerosas publicaciones y actividades que desarrolló, logrando atraer a un grupo de jóvenes licenciados, algunos de los cuales se dedicaron posteriormente a la enseñanza de la disciplina, entre ellos: el Prof. Boada, Catedrático en La Laguna, Ricardo Tostado, Profesor Titular en Salamanca, Antonio Quintana, Catedrático de Farmacología en la Universidad del País Vasco, Salvador Alonso, farmacólogo de una importante compañía farmacéutica y otros muchos, que ocuparon puestos de responsabilidad asistencial, tras adquirir la formación necesaria con el Prof. Bayo.

Conscientemente, he querido dar una visión más humana que científica de este Catedrático, que fue mi Profesor de Farmacología en Salamanca, pero también compañero de múltiples vivencias, primero en la Residencia de Médicos y más tarde en el Colegio Fonseca, al que aprendí a comprender en su actitud vital.

Sin duda, él consiguió el nivel más alto en el escalafón Universitario, pero sin duda también, sus deseos personales perfectamente comprensibles, no los llegó a conseguir nunca. Yo marché a finales de 1972 a la Clínica Mayo de los EEUU, en Rochester, estado de Minnesota, donde permanecí hasta 1975, realizando trabajos de investigación sobre Inmopatología Dermatológica, bajo la dirección del Prof. Richard Winkelmann, Chairmen del Dept. de Dermatología y del Prof. Bob Jordon, uno de los padres de la Inmunodermatología.

A mi regreso y por oposición de las de aquellos tiempos, gané primero la plaza de Prof. Adjunto en la Universidad de Sevilla, poco después la de Prof. Agregado en la de Bilbao y un año después, tras el fallecimiento del Prof. Azúa, Catedrático y Académico de esta Corporación, por traslado pasé a Zaragoza, donde llegué desde Bilbao en diciembre de 1978. Desde mi marcha a la Mayo Clinic, no tuve más contacto con D. José María, pero sé que falleció desgraciadamente en 1980, a consecuencia del agravamiento de su bronquitis crónica y enfisema pulmonar, causada por el consumo excesivo de tabaco, que estoy seguro, a él le servía de válvula de escape, para superar el anhelo de su vida nunca logrado, la Cátedra de Madrid.

Muchas gracias.

Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel.

Manuel Armijo Valenzuela, nacido el 30 de mayo de 1917 y cuyo centenario del nacimiento estamos celebrando en este año, era hijo de D. Baldomero Armijo y de María Valenzuela, de buenas familias zaragozanas.

D. Manuel nació en la casa del Rosario, número 34 actual en la calle D. Jaime I, en cuya fachada existía una hornacina con una gran imagen de la virgen del Rosario.

Su padre era ginecólogo con consulta en la misma vivienda, siendo además director del Hospital de Cruz Roja. Su madre, María Valenzuela Larrosa era hermana de José María, que fue director de Heraldo de Aragón y uno de los intelectuales más activos de la ciudad.

D. Manuel estudió bachillerato en los Maristas (colegio fundado por la orden francesa en nuestra ciudad a comienzos del siglo XX), que tuvo alumnos muy ilustres, como fueron los hermanos Lorente Sanz, Valentín Pérez Argiles, Ramón Rey Ardid, José María Castro y Calvo, todos Catedráticos de Universidad y el último citado médico, pero Catedrático de Literatura española en La Laguna y Barcelona. Como se ve, seis Catedráticos de Universidad entre zaragozanos nacidos en los primeros años del siglo XX.

D. Manuel Armijo estudió medicina, siendo Alumno Interno Pensionado en nuestra ciudad; constan en su expediente 18 matriculas de honor y pronto, por invitación del Prof. Velásquez, tuvo la posibilidad de irse con él, llevando a cabo la tesis doctoral, siendo preparador técnico de la Cátedra en Madrid y auxiliar entre 1942 y 1946.

En 1943 leyó la tesis doctoral con Premio Extraordinario.

Contribuyó, tras Mariano Mateo Tinao, a formar la Escuela de Farmacología de Zaragoza, constituida además por Félix Sanz Sánchez, José María Bayo Bayo, P.D. García de Jalón y F. J. Elio. Opositó pronto a Farmacología y obtuvo la Cátedra de Cádiz. Mariano Mateo Arrizabalaga ha estudiado bien su trayectoria como farmacólogo, al comienzo para su formación, en Lisboa, Toronto, Heidelberg y Berna. También el Prof. Mateo Arrizabalaga ha analizado su labor en las Cátedras españolas de Cádiz y Valladolid. Durante su estancia en ésta le fue concedido el Premio Gari de nuestra Real Academia de Medicina de Zaragoza.

Vacante la Cátedra de Hidrología en Madrid por fallecimiento de San Román y tras adecuada preparación en Clermont-Ferrand en 1962 y 1963, obtuvo por oposición la Cátedra de Madrid en este año 1963, lo que le permitió desarrollar una excelente labor en beneficio de esta disciplina hasta el momento de la jubilación, ocupando los mayores puestos de responsabilidad de la Hidrología Médica Española, de la que fue presidente durante la contienda. Su enseñanza en

esta materia fue tan eficaz desde el punto de vista docente como había sido en Farmacología. Y aún tuvo tiempo para completar trabajos de investigación comenzados en Valladolid. Esta tarea investigadora fue continuada en su laboratorio de Hidrología Médica en Madrid, publicando varios trabajos con la Dra. San Martín, su sucesora en la Cátedra. Publicó *La salud por las aguas termales* y un excelente tratado sobre las saunas y su libro *Curas Balnearias y climáticas*, la culminación de sus publicaciones y verdadera Biblia de la materia (1994).

Tuve el honor de que redactase el prólogo de dos libros míos: *Manual de Terapéutica Física Natural* (Heraldo de Aragón, 1979) y *Balnearios Aragoneses* (Octavio Félez 1992). Fui colaborador suyo en su laboratorio durante mi preparación para la Cátedra de Terapéutica Física y formó parte del tribunal que me asignó el número uno de las oposiciones a Valladolid y Salamanca.

El Ateneo de Zaragoza le invitó a participar, impartiendo la lección inaugural del curso 1991 con el título “La balneación en el arte pictórico”, en donde demostró su extensa cultura.

Fue excelente conferenciante, con notoria precisión, lo mismo que en sus publicaciones y dos de sus discípulos, la Profesora Josefina San Martín Barraicoa – que le sucedería en la Cátedra - y F. Armijo Castro, fueron buenos ejemplos de sus dotes docentes.

La Academia Nacional de Medicina le nombró Académico de Número en 1935 con el discurso de ingreso sobre “La sauna Finlandesa”. Completan sus libros y monografías, “Prácticas de farmacología experimental”, junto con Mariano Mateo Tinao y varias ediciones.

Siempre ejerció bien su condición de zaragozano y aragonés. Fueron fundamentales sus trabajos demostrando el excelente papel de las aguas de Jaraba en la prevención de enfermedades cardiovasculares por su excelente equilibrio en la concentración de calcio y de magnesio. Con su entrañable condición de aragonés culto, me solicitó en una ocasión, y pude entregarle pronto, una fotocopia acerca de una semblanza de su tío José María Valenzuela Larrosa, muy prestigioso hombre de la cultura zaragozana que fue director de Heraldo, miembro de Bellas Artes y de la Cadiera, entre otras cuestiones. Fue hombre de sólida cultura (las cosas selectas no cansan repetir las hasta siete veces), excelente conferenciante, buen prosista científico y era uno de los aragoneses de mayor proyección en Madrid, como pudo comprobarse así también su prestigio entre los hidrólogos europeos (Cuvelier, Aublet, Marino Marín, Di Lollo y Lamarche). Fue persona muy querida, generosa en apoyo a los demás y de gran elegancia moral y desde 1951 fue Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, que hoy tiene la satisfacción de haber podido llevar a cabo esta importante Sesión conmemorativa del Centenario de su nacimiento, analizando la decisiva obra de la Escuela de Farmacología de Zaragoza, de la que fue miembro, junto con Mateo Tinao y Bayo Bayo, aquí y hoy analizados asimismo por los Profesores Mateo Arrizabalaga, Carapeto y yo mismo.

iiiQue Santa del Pilar proteja a los asistentes a esta Sesión!!! Para que lleguen a centenarios.

SOLEMNE SESIÓN CONJUNTA DE APERTURA DEL CURSO
DE LAS ACADEMIAS DE ARAGÓN

REAL ACADEMIA DE NOBLES Y BELLAS ARTES DE SAN LUIS
REAL ACADEMIA DE MEDICINA
REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS, QUÍMICAS Y NATURALES
ACADEMIA ARAGONESA DE JURISPRUDENCIA Y LEGISLACIÓN
ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”

DÍA 8 DE NOVIEMBRE DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO MAYORAL MURILLO

LA REAL ACADEMIA DE NOBLES
Y BELLAS ARTES DE SAN LUÍS
CELEBRA SUS 225 PRIMEROS AÑOS

POR EL
EXCMO. SR. D. JUAN ANTONIO CREMADES SANZ-PASTOR
ACADÉMICO DE NÚMERO
DE LA REAL ACADEMIA DE NOBLES Y BELLAS ARTES DE SAN LUÍS

*Publicado en tomo aparte.

SESIÓN CIENTÍFICA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y ANALIZA
**CÁNCER DE MAMA, LABORATORIO Y CLÍNICA:
NUEVAS PERSPECTIVAS
DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**
DEL DÍA 9 DE NOVIEMBRE DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

**CÁNCER DE MAMA: DEL FENOTIPO DEL SIGLO XX
A LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS**

POR

DR. D. XAVIER PUIG
DIRECTOR MÉDICO DE HISTOPAT LABORATORIS Y DE BIOPAT,
BIOPATOLOGÍA MOLECULAR. GRUP ASSISTÈNCIA. BARCELONA
DIRECTOR MÉDICO DE PATOLOGÍA DE ANALIZA, SAC. MADRID

**CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA:
MÁS QUE NUNCA MULTIDISCIPLINAR**

POR

DR. D. AUGUSTO GARCÍA VILLANUEVA
PROFESOR TITULAR DE CIRUGÍA
JEFE DE SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL Y DIGESTIVA
HOSPITAL UNIVERSITARIO HLA MONCLOA. MADRID

**CÁNCER DE MAMA:
PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO**

POR

DR. D. ANTONIO ANTÓN TORRES
PROFESOR ASOCIADO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
JEFE SERVICIO ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET DE ZARAGOZA

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 16 DE NOVIEMBRE DE 2017

PRESIDE EL
ILMO. SR. D. GREGORIO GARCÍA JULIÁN

EL CAMBIO CLIMÁTICO
Y SU IMPACTO EN LA SALUD

POR EL
ILMO. SR. D. JOSÉ RAMÓN HUERTA BLANCO
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE.
PRESIDENTE DEL ILUSTRE COLEGIO OFICIAL DE MÉDICOS DE SORIA

*Original no disponible

SOLEMNE SESIÓN DE RECEPCIÓN
Y DE CLAUSURA DEL CURSO 2017
DEL ACADÉMICO DE HONOR
DEL DÍA 14 DE DICIEMBRE DE 2017

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

MEDICINA PERSONALIZADA,
DATAÍSMO Y BIOCRACIA

POR EL
ACADÉMICO DE HONOR ELECTO
EXCMO. SR. DR. D. CARLOS LÓPEZ-OTÍN

LAUDATIO A CARGO
DEL ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. D. IGNACIO FERREIRA MONTERO

*Publicado en tomo aparte

PREMIO REAL ACADEMIA DE MEDICINA 2017

TITULO:

SITUACIÓN ACTUAL
DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN ESPAÑA,
DATOS EN BASE A UN REGISTRO NACIONAL

LEMA:

TODO LO QUE NO AVANZA, RETROCEDE

AUTOR:

DR. D. JUAN BUSTAMANTE MUNGUIRA

*Resumen del trabajo premiado

SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN ESPAÑA, DATOS EN BASE A UN REGISTRO NACIONAL

Lema: **“Todo lo que no avanza retrocede”**

ANTECEDENTES:

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad poco frecuente producida por la infección del endocardio. Desde que fue descrita por primera vez por William Osler en 1885 sus características epidemiológicas han cambiado. Actualmente se presenta en pacientes mayores con enfermedades crónicas, con múltiples comorbilidades, con o sin afectación valvular previa de origen degenerativo y además se añade el hecho de que en muchas ocasiones han sido sometidos a procedimientos intervencionistas, dando lugar a una nueva entidad conocida como endocarditis asociada a los cuidados sanitarios. Numerosos estudios han investigado la epidemiología de la EI con resultados contradictorios debido a la variabilidad metodológica y a que el tamaño de muestra reportado por otros autores ha sido limitado. Esto ha dado como resultado una sobreestimación o una subestimación en el cálculo de la incidencia. Hasta el momento, no se han realizado estudios poblacionales sobre el EI en España.

OBJETIVOS:

Los objetivos de este estudio fueron describir la evolución de la incidencia de la EI, analizar la mortalidad, valorar la indicación de tratamiento quirúrgico y sus resultados, estudiar las estancias medias en los pacientes con EI así como los costes hospitalarios relacionados con su tratamiento en España entre los años 1997 y 2014.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes ingresados por EI en hospitales de España y fueron dados de alta entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2014, se identificaron utilizando el código CIE-9CM para EI (421, endocarditis aguda y subaguda). Los datos se extrajeron del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España, dependiente del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. El principal factor de estudio fue la incidencia en el tiempo. Las tasas de incidencia y mortalidad se calcularon para los pacientes con EI por año (1997-2014), lo que permitió evaluar las tendencias durante el período de estudio. La incidencia y la mortalidad asociadas con la EI se calcularon por año, por grupo de edad, para el total y por sexo. Se realizó un análisis de incidencia y mortalidad ajustado por edad y sexo.

RESULTADOS:

En total 34.399 pacientes fueron diagnosticados de EI, esta fue más frecuente en los hombres (66.99%). La edad media fue de 61.83 ± 18.44 años con una tendencia creciente. La incidencia

ajustada de EI (eventos por cada 100.000 personas) aumentó de 3,17% en 1997 a 5,56% en 2014. La mortalidad ajustada (muertes por 100.000 personas) aumentó de 0,51 en 1997 a 1,16 en 2014. El porcentaje de pacientes con EI con uno, dos, tres, o más órganos afectados aumentó drásticamente pasando de 10,5%, 1,8% y 0,2%, respectivamente, a 25,5%, 6,1% y 1,3%, respectivamente. La duración de la estancia media hospitalaria (DEMH) disminuyó ligeramente durante el periodo analizado (28,45 días en 1997 a 26,17 días en 2014). La DEMH fue más alta entre los sobrevivientes de EI para todos los periodos de estudio analizados. El gasto nacional total (expresado en millones de euros) aumentó de 6.759,33 en 1997 a 15.097,47 en 2014. Este gasto fue mayor entre los no supervivientes y aumentó de 8.857,20 en 1997 a 19.724,99 en 2014. El tratamiento quirúrgico se realizó en 5.414 (15,7%) pacientes; estos fueron más jóvenes ($59,2 \pm 16,08$ años, $p < 0,001$), tenían menos comorbilidades y un índice de Charlson más bajo ($1,00 \pm 1,13$; $p < 0,0001$). La mortalidad en el grupo de tratamiento quirúrgico fue mayor que en el grupo médico (26,0% vs. 20,1%). Los pacientes con tratamiento quirúrgico tuvieron una tasa de reingreso a los 30 días más baja (10,4% vs. 20,0%). El porcentaje de pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico aumentó del 11,7% en 1997 al 17,8% en 2014 y su mortalidad disminuyó (32,7% en 1997 a 22,0% en 2014) mientras que la mortalidad no quirúrgica aumentó ligeramente (14,9% en 1997 a 21,1% en 2014).

CONCLUSIÓN:

La incidencia de endocarditis en España durante las dos últimas décadas se ha incrementado. El perfil de los pacientes ha cambiado siendo estos más añosos, con más comorbilidad y sin afectación reumática valvular. La indicación de tratamiento quirúrgico, lejos de alcanzar los porcentajes de países de nuestro entorno, ha aumentado a la vez que ha disminuido la mortalidad, por el contrario la mortalidad en los pacientes tratados médicamente se incrementó.

PREMIO ANALIZA & MONTPELLIER LABORATORIO 2017

TESIS DOCTORAL

EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERIZACIÓN
DE MECANISMOS DE RESISTENCIA
DE CARBAPENEMS EN PSEUDOMONAS
AERUGINOSA DE MUESTRAS CLÍNICAS
Y DE PORTADORES FECALES

AUTORA:

DRA. D^a. ALBA BELLÉS BELLÉS

*Resumen de la tesis doctoral premiada

EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERIZACIÓN DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENEMS EN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* DE MUESTRAS CLÍNICAS Y DE PORTADORES FECALES

P. aeruginosa es un patógeno oportunista y nosocomial que causa graves infecciones con una elevada tasa de mortalidad especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Los aislados multirresistentes, suelen presentar resistencia frente a beta-lactámicos, aminoglucósidos y quinolonas. Además se han descrito clones epidémicos de alto riesgo como, el ST111, ST175 o el ST235, detectados en hospitales y sobretodo en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La elevada prevalencia de cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes es un problema de salud pública a nivel mundial, debido a la limitación de las opciones terapéuticas. Actualmente, el incremento del uso de carbapenems ha propiciado la aparición de resistencias frente a esta familia de antibióticos por adquisición de diferentes mecanismos de resistencia, como hiperproducción de la betalactamasa AmpC, bombas de expulsión activa, alteración o pérdida de proteínas de la membrana (como la porina OprD) y producción de carbapenemasas de clase A y de clase B o metalobetalactamasas (MBL). Éste último, es el que más preocupa ya que se ha descrito la presencia de genes codificantes de carbapenemasas en elementos genéticos móviles, lo cual favorece su diseminación.

El primer objetivo de esta tesis fue caracterizar los mecanismos de resistencia a carbapenems en aislados procedentes de muestras del tracto respiratorio superior recogidas durante un año (Febrero 2013-2014) en el Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Así se analizaron 164 muestras procedentes de 160 pacientes. Se detectó una elevada prevalencia en el tracto respiratorio inferior de *P. aeruginosa* productoras de MBL entre los aislados resistentes a carbapenems (52%), porcentaje que ha aumentado en los últimos años. El único gen codificante de carbapenemasas detectado ha sido *bla*_{VIM-2} siempre asociado al clon de alto riesgo ST235. La alteración de la proteína OprD asociada con la presencia codones de finalización prematuros, inserciones o deleciones fue el principal mecanismo de resistencia a imipenem detectado en nuestros aislados, aunque se evidenció un elevado polimorfismo en el gen *oprD* de nuestras cepas, lo que puede estar relacionado con la sensibilidad variable a carbapenems que presentaron los aislados no productores de MBL. La diseminación del gen *bla*_{VIM-2} a través de integrones de clase 1, la mayoría de los cuales incluían al mismo tiempo genes de resistencia a aminoglucósidos, es preocupante, ya que estos elementos genéticos móviles constituyen una forma muy efectiva de diseminación de múltiples mecanismos de resistencia. La mayoría de nuestros aislados presentaron el genotipo de virulencia *exoU*⁺/*exoS*. Los clones de alto riesgo detectados en nuestro hospital han sido ST235 y ST175, siendo el primero claramente mayoritario.

El segundo objetivo de esta tesis fue estudiar la prevalencia de *P. aeruginosa* en muestras fecales de niños, así como analizar la sensibilidad antibiótica en dichos aislados. Para ello, se recogieron cepas de *P. aeruginosa* de muestras de heces procedentes de menores de 15 años durante 5 meses (junio-octubre 2013), en las que no se aisló ningún enteropatógeno. Durante estos 5 meses se recibieron 790 muestras de niños menores de 15 años (una muestra por niño). Hemos

detectado una baja prevalencia (5,32%) de colonización intestinal por *P. aeruginosa* en niños no hospitalizados, inferior a la prevalencia detectada en otros estudios. Ningún aislado presentó multirresistencia ni se encontraron cepas con fenotipo de carbapenemasa de clase A o MBL. Únicamente uno de los aislados fue resistente a imipenem, siendo la aparición de un codón de finalización prematuro en la proteína OprD la posible responsable de esta resistencia. No se detectó la presencia de inserciones o deleciones en esta proteína, aunque se evidenció un alto grado de polimorfismo en el gen *oprD* en esta colección de cepas. Tampoco se detectó la presencia de integrones de clase 1. El genotipo mayoritario de virulencia detectado en los portadores fue *exoU⁻/exoS⁺* aunque el genotipo *exoU⁺/exoS⁻* se identificó en un número elevado de aislados. Se ha evidenciado una elevada variabilidad clonal, describiéndose nuevas combinaciones alélicas. Dentro de ellas se han encontrado algunas previamente descritas como clones intercontinentales (ST244), nosocomiales y relacionadas con pacientes con fibrosis quística (ST274, ST313), y finalmente algunas de ellas también habían sido descritas en portadores sanos. No se detectaron clones de alto riesgo (ST111, ST175 o ST235) entre las cepas procedentes de portadores fecales.

PREMIO PREVISIÓN SANITARIA NACIONAL 2017

TITULO:

CRIBADO DE DEFECTOS REFRACTIVOS
EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE LA CIUDAD
DE BEBEDJIA. LOGONE ORIENTAL.
REPÚBLICA DEL CHAD

LEMA:

EDUCANDO CONTRA LA CEGUERA

AUTOR:

DR. D. ENRIQUE MINGUEZ MURO
(FUNDACION ILUMINAFRICA)

*Resumen del trabajo premiado

CRIBADO DE DEFECTOS REFRACTIVOS EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE LA CIUDAD DE BEBEDJIA, LOGONE ORIENTAL. REPÚBLICA DEL CHAD.

Lema: “Educando contra la ceguera”

OBJETIVO:

Detectar problemas de visión en la población infantil, de la región de Logone Oriental, en la República del Chad y concienciar sobre la importancia de realizar programas de cribado de agudeza visual en la infancia.

METODOLOGÍA:

Durante el primer semestre del año 2014, se desarrolló una campaña que consistió en realizar un reconocimiento visual a los niños escolarizados en la ciudad de Bebedjia. Se midió la agudeza visual de 3893 niños y niñas de edades comprendidas entre los 5 y 8 años. Estos exámenes fueron llevados a cabo por ópticos españoles expatriados con la ayuda de profesorado y de personal local. Así mismo se impartió un cursillo de dos horas de duración al personal docente de los centros con la finalidad de exponer los problemas derivados de la baja visión y su prevención.

RESULTADOS:

Se detectaron alteraciones de la agudeza visual en menos del 3% de la población estudiada. Sólo el 10% del profesorado fue capaz de comprender totalmente la información suministrada sobre salud visual.

DISCUSIÓN:

Existe una diferencia clara en la prevalencia de defectos refractivos entre diversas poblaciones del planeta, sin que haya podido determinarse la causa. Existen dos líneas básicas de investigación que tratan de explicar estas diferencias. Las que abogan por señalar a la actividad visual constante, en distancias cercanas, en la infancia, cómo el origen del aumento del número de niños con defectos refractivos en países desarrollados. Otras, sin embargo especulan que la genética tendría un papel más importante que los factores ambientales.

CONCLUSIONES:

En nuestro estudio el porcentaje de niños con alteración de la agudeza visual, debido a defectos refractivos, básicamente miopía, fue del 2,5%. Existe por tanto una menor prevalencia de defectos refractivos en la población infantil escolarizada en la región de Logone Oriental, República del Chad, respecto a la población infantil de países desarrollados. Encontrando una diferencia especialmente significativa si se compara con la población infantil asiática. Tanto la genética como una menor actividad de la visión cercana de la población estudiada podrían explicar nuestros resultados.



DIPUTACION D ZARAGOZA