



INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS
Y
COMUNICACIONES



ZARAGOZA
31 DE DICIEMBRE DE 2010
Vol. XCVI



INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS
Y
COMUNICACIONES



ZARAGOZA
31 DE DICIEMBRE DE 2011
Vol. XCVIII

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.

I.S.S.N.: 1134-1750 – Conferencias Vol. XCVIII

Depósito Legal: Z-1.536/2012

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina
Plaza Basilio Paraíso, 4 – 50005 Zaragoza
(Antiguas Facultades de Medicina y Ciencias)

Composición e impresión:

Navarro & Navarro Impresores.
Arzobispo Apaolaza, 33-35 – 50009 Zaragoza

INDICE

Solemne Sesión Inaugural el día 20 de enero de 2011: <i>La Anatomía Patológica en Aragón</i> , por el Ilmo. Sr. D. Gregorio García Julián	9
Sesión científica el día 3 de febrero de 2011: <i>El Síndrome de Cornelia de Lange: del anillo de cohesinas a la investigación traslacional</i> , por el Prof. Dr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Heraclio Martínez Hernández	13
Sesión científica del día 17 de febrero de 2011: <i>Lentes multifocales en la cirugía del cristalino</i> , por el Prof. Dr. D. Luís Fernández-Vega Sanz. Presentado por el Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós	37
Sesión científica del día 3 de marzo de 2011: <i>Propuesta de aplicación de los nuevos términos Accesibilidad (a) e Inaccesibilidad (i) en la Estadificación clásica y reconocida TNM y en la que denominamos G(n): TNM (*)</i> ..., por el Dr. D. Francisco Hernández Altemir.	71
Sesión científica del día 17 de marzo de 2011: <i>Enfoque biomatemático del estudio del riesgo</i> , por Ilmo. Sr. D. Miguel Andériz López y <i>Algunos aspectos del riesgo y de la prevención cardiovasculares</i> . Por el Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero	137
Sesión científica del día 7 de abril de 2011: <i>Vida, obra y persona del Ilmo. Prof. Mariano Mateo Tinao</i> , por el Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel	163
Solemne Sesión de Recepción el día 5 de mayo de 2011 del Académico Electo Ilmo. Sr. Dr. D. José Ignacio Castaño Lasaosa: <i>Hechos, mitos y paradojas de la gestión sanitaria en el sistema sanitario público</i> . Discurso de contestación a cargo del Ilmo. Sr. Dr. D. Carlos Val-Carreres Guind	215
Sesión científica del día 19 de mayo de 2011: <i>Levaduras enológicas, vino y salud</i> , por el Prof. Dr. D. Jesús Manuel Cantoral Fernández. Presentado por la Ilma. Sra. D ^a . Carmen Rubio Calvo	221

Sesión científica del día 2 de junio de 2011: <i>Obesidad Infantil: nuevas direcciones</i> , el Prof. Dr. D. Jesús Argente Oliver. Presentado por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado	243
Sesión científica del día 6 de octubre de 2011: <i>Ablación por radiofrecuencia en tejido hepático mediante nuevo electrodo Cool-Wet y valoración por técnicas de diagnóstico por la imagen</i> , por la Dra. D ^a . M ^a Pilar Tobajas Morlana. Presentada por el Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel	275
Sesión científica del día 20 de octubre de 2011: <i>La versatilidad genética y patogénica de E. coli como amenaza a la Salud Pública</i> , por el Ilmo. Sr. D. Francisco J. Castillo García	309
Solemne Sesión de apertura del curso de las Academias de Aragón del día 26 de octubre de 2011: <i>Valentín Carderera. Un aragonés decisivo en la conservación del Patrimonio español desde el siglo XIX</i> , por el Ilmo. Sr. D. Fernández Alvira Banzo	329
Sesión científica del día 3 de noviembre de 2011: <i>Microcirugía en la cirugía de la mano</i> , por el Dr. D. Pedro Marquina Sola. Presentado por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado	331
Sesión científica conjunta de la Real Academia de Medicina y del Colegio de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos de Aragón del día 17 de noviembre de 2011: <i>El reciente descubrimiento de la Fuente Santa, que fue el mejor balneario del Atlántico, tres siglos sepultado por las lavas de un volcán</i> , por el Dr. D. Carlos Soler Licerías. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Francisco José Gaudó Gaudó	391
Solemne sesión conjunta de las Academias de Aragón para conmemorar el V Centenario del nacimiento de Miguel Servet el día 24 de noviembre de 2011: <i>Miguel Servet abstractor de quintaesencias</i> , por el Excmo. Sr. D. Juan Antonio Cremades Sanz-Pastor, y <i>Los saberes científicos y médicos de Miguel Servet</i> , por el Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel	419
Sesión de Clausura del Curso 2011 el día 1 de diciembre de 2011: <i>El menor de edad y la relación médico-paciente</i> , por la Excma. Sra. D ^a . María Castellano Arroyo	447

C O N F E R E N C I A S
Y
C O M U N I C A C I O N E S

Pronunciadas en la sede
de la Real Academia de Medicina
de Zaragoza en el año 2011

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL
DEL DÍA 20 DE ENERO DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

LA ANATOMÍA PATOLÓGICA EN ARAGÓN

DISCURSO INAUGURAL POR EL
ILMO. SR. D. GREGORIO GARCÍA JULIÁN
ACADÉMICO NUMERARIO

*Publicado en tomo aparte.



Ilmo. Sr. D. Gregorio García Julián.

**PALABRAS DEL EXMO. SR. PRESIDENTE
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA**

Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades
que nos acompañan en esta Solemne Sesión
Exmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores.

Es un honor, al mismo tiempo que una gran satisfacción personal, presidir este solemne acto inaugural del curso académico 2011, que coincide con el comienzo de la gestión de una nueva Junta de Gobierno surgida a partir de las recientes elecciones a la Presidencia de esta Real Academia de Medicina de Zaragoza.

El Ilmo. Sr. Secretario Dr. Tobajas en la lectura de su impecable Memoria ha dejado testimonio fidedigno de las distintas actividades realizadas a lo largo del año pasado, que obliga a esta nueva Junta de Gobierno a mantener, al menos, un nivel similar en este nuevo año.

Quisiera recordar que en estos inicios del nuevo año 2011 ésta Real Academia, tanto o más que en los siglos pasados, debe representar la excelencia como centro de cultivo del saber y de la difusión del conocimiento médico. Estos valores se legitiman con el no menos importante que es el de la independencia; todos ellos justifican que las Reales Academias se hallen bajo el Alto Patronazgo de Su Majestad el Rey, tal como establece el artículo 62.j de la Constitución española.

En esta línea de exigencia debo felicitar al Ilmo. Sr. Académico de Número D. Gregorio García Julián por su importante discurso inaugural reglamentario que titula «La Anatomía Patológica en Aragón» en el que estudia con gran detalle la importante contribución a la Medicina que hanrealizado los anatómopatólogos aragoneses desde épocas anteriores a nuestro Nobel D. Santiago Ramón y Cajal y, posteriormente, a partir de la excepcional escuela de nuestro sabio. El Dr. García Julián ha elegido un tema difícil, como son todos los históricos, que tienen siempre el riesgo de omisiones involuntarias. El recuerdo que hace del Profesor Sanz Esponera, sucesor en la cátedra de su maestro

el Profesor D. Ramón Martínez Pérez, me ha emocionado por razones especiales.

Mi cordial bienvenida a los nuevos académicos correspondientes Ilmo. Sr. D. Manuel Alfonso Villa Vigil, y Drs. D. José Pac Sa, D. Antonio Carrascosa Lezcano, D. Manuel Casal Román, D^a Pilar Bosqued Lacambra y D. Nicolás Fayed Miguel, de los que esperamos una fecunda colaboración.

Felicito expresamente a los colegas que han merecido los premios anuales de esta Academia: Premio Real Academia de Medicina 2010, Premio CAI y Premio Cajalón, que en la convocatoria de este último año han estado, especialmente, muy competidos.

Ha sido muy importante la larga trayectoria profesional de nuestro compañero D. José López Acero que, nacido el 22 de diciembre de 1923 en Almonacid de la Sierra (Zaragoza), ejerció de forma abnegada su profesión sucesivamente en Mara, Gallur y La Almunia de D^a Godina hasta su jubilación; muy justificadamente lo hemos distinguido hoy con el Premio al Mérito Profesional 2010. Esta distinción es muy valiosa, toda vez que representa un ejemplo para todos los médicos del ámbito de nuestra Academia.

Finalmente quisiera expresar mi agradecimiento a los Ilmos. Srs. Académicos Numerarios Drs. Carapeto y Márquez de Prado, Tobajas Asensio, Gaudó Gaudó, Martínez Hernández y Andériz López, que han aceptado generosamente mi invitación para constituir el nuevo equipo de gobierno de esta Institución. Nosotros estimamos que la Academia debe ser un foro científico para los grandes temas y que para ello debe estar muy abierta a la sociedad, estableciendo alianzas estratégicas con los ámbitos científicos y civiles que permitirán debates enriquecedores.

El Dr. Zubiri Vidal, inolvidable Secretario General Perpetuo de esta Corporación, dejó escrito en su inevitable libro «Historia de la Real Academia de Medicina de Zaragoza» (1976) que «muchas veces se ha dicho que las Academias son organismos anticuados, formados por hombres ya alejados de toda actividad científica, mientras aparecen pujantes otras organizaciones a las que se puede pertenecer con el pago de una cuota. A veces –coincido con el autor– muchos de los más acerbados críticos son aquellos que más ansiosamente desean pertenecer a ella». A estos críticos, además, podríamos contestar, parafraseando a Víctor Hugo: «En los ojos de los jóvenes vemos llamas, pero es en los ojos de los mayores donde vemos la luz».

Y ahora «En nombre de S.M. el Rey declaro inaugurado el curso académico del año 2011 de la Real Academia de Medicina de Zaragoza». Se levanta la sesión.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 3 DE FEBRERO DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

EL SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE:
DEL ANILLO DE COHESINAS
A LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

POR EL
PROF. DR. D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES
CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

PRESENTADO POR EL
ILMO. SR. D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
ACADÉMICO NUMERARIO



Ilmo. Sr. D. Heraclio Martínez Hernández.

Excmo. Sr. Presidente,
Ilmas. Sras. e Ilmos. Sres. Académicos,
Sras., Sres., queridos amigos:

Buenas tardes.

Mis primeras palabras forzosamente han de ser de gratitud por asignarme la tarea corporativa de presentar al Profesor D. Feliciano Ramos Fuentes, persona por la que he sentido y siento una gran admiración y afecto.

Ahora bien, esta tarea plantea un interrogante; ¿Y a mi quién me presenta? Este interrogante tiene una explicación: Cuando uno se detiene a contemplar el currículum del Profesor Ramos indefectiblemente uno se considera un auténtico pigmeo.

Nace, este aragonés de África, barnizado en la Tierra de los Conquistadores, en Melilla, en el seno de una familia militar, lo que determinara dos hechos: La severa sobriedad de su personalidad y el peregrinaje educativo ligado al quehacer castrense del cabeza de familia.

Cursa sus estudios secundarios en los Maristas pacenses y los superiores en la Facultad de Medicina extremeña, licenciándose en 1985.

Una sola excepción al determinismo formativo, el traslado de la Facultad extremeña a la zaragozana, se debe a la generosidad y buen hacer de otro aragonés, el Profesor Cardesa, quien conociendo las cualidades y vocación docente del entonces jovencísimo Licenciado Ramos y las limitaciones de su Departamento, le aconseja su traslado a la cátedra zaragozana de Pediatría donde realizará su formación pediátrica a través del sistema MIR.

En 1988, antes de cruzar el charco, contrae matrimonio con Esperanza, y la joven pareja, con una moral a prueba de bomba, emprenderá una aventura americana que incluirá el nacimiento de tres de sus cuatro hijas.

Una vez finalizada su residencia en Pediatría, el ya Dr. Ramos marcha a E.E.U.U. (1989-93) disfrutando de la prestigiosa beca Fulbright, tan excepcional para los galenos y, con destino al Children's Hospital de Philadelphia (cuna genética del síndrome de Cornelia Lange) su perfeccionamiento pediátrico irá

de la mano de su formación genética, obteniendo el American board of Medical Genetics (1993).

De regreso a la vieja piel de toro, en 1996 obtiene por concurso–oposición la plaza de Profesor Titular de pediatría de la Facultad de Medicina de Zaragoza. En 2008 culmina la carrera docente como catedrático de Pediatría, que logra en plena madurez y con una envidiable actividad:

Intentando reducir a simples guarismos esa actividad resaltaremos

- 42 artículos en revistas internacionales.
- 51 en revistas nacionales.
- 40, libros o capítulos de libros.
- 3 tesis doctorales de tema genético y 3 en desarrollo.
- 20 proyectos de investigación (no es persona excluyente y participa generosamente en proyectos en Cataluña, Provincias Vascongadas, etc).

1. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Retraso mental de origen genético:
 - Síndrome de X frágil.
 - Retraso mental ligado a X.
2. Síndromes genéticos polimalformativos:
 - Craneosinostosis.
 - Síndrome de Noonan.
 - Síndrome de Cornelia Lange.
3. Enfermedades neuromusculares de origen genético
4. Raquitismos hereditarios

Es miembro de numerosas sociedades científicas nacionales e internacionales entre otras:

- Sociedad aragonesa de Pediatría.
- Asociación Española de Pediatría.
- Grupo latino de Pediatría.
- American society of human genetics.
- European society of human genetics.

- Iberoamerican society of human genetics.
- Asociación Española de Genética Humana de la que es Presidente desde 2005.

Evaluador de proyectos científicos de:

- Comunidad Andaluza.
- Comunidad Valenciana.
- Comunidad Aragonesa.
- Fondo de investigaciones Sanitarias.

En síntesis y para los amantes del llamado factor impacto la labor desarrollada por el Profesor Ramos tiene un factor impacto de 154,976...

Cultiva el Profesor Ramos esa rama de la medicina que llamamos genética, y que en poco más de un siglo ha pasado de guisante mendeliano al gen inductor del proteoma humano.

Los genes son regiones específicas de ADN, molécula compuesta de una cadena de cuatro tipos diferentes de nucleótidos; la secuencia de estos nucleótidos es la información genética que heredan los organismos. El ADN existe naturalmente en forma bicatenaria, es decir, en dos cadenas en que los nucleótidos de una cadena complementan los de la otra.

La secuencia de nucleótidos de un gen es traducida por las células, produciendo una cadena de aminoácidos, y creando proteínas. El orden de aminoácidos en una proteína se corresponde con el orden de los nucleótidos en el gen. Esto es lo que conocemos bajo la denominación de código genético.

Realmente, la historia se remonta mucho más atrás. A grandes brochazos cuando Aristóteles (hijo de médico y matrona), tuvo la osadía de romper la cáscara de huevo y observar con los escasos medios disponibles diversos embriones de pollo. Más adelante, D'Aquapendente revitaliza la técnica del embrión de pollo agregando la del pato y codorniz. En el siglo XVII (1677) Antón van Leeuwenhoek descubre el gameto masculino, aunque habrá que esperar casi dos siglos para que Ernest von Baer descubra el gameto femenino (1827). En 1873 van Beneden observará al microscopio el primer matrimonio entre óvulo y espermio.

Llegamos así a conocer que es inicialmente el huevo. Una célula resultante de la fusión de los pronúcleos masculino y femenino que, previamente, han efectuado una reducción cromatínica. Es una célula grande, polarizada y simetrizada, se discute si es una célula diferenciada o indiferenciada:

1. Indiferenciada por cuanto a partir de ella se originan todas y cada una de las estirpes celulares del individuo.
2. Diferenciada porque posee una sola potencialidad, nada más y nada menos que dar lugar a un individuo de la especie, lo que en la humana supone:
 - Alrededor de 70 billones de células.
 - 15 millones de neuronas.
 - Una vía germinativa capaz de perpetuar la especie.

El óvulo posee un programa de desarrollo que desencadena el aporte genético del gameto masculino, que dejado a su natural y libre evolución dará lugar a un individuo de la misma especie.

Llegados a este punto los científicos se preguntan que determina que, en un momento preciso, tenga lugar tal o cual diferenciación, se esboce tal o cual órgano, o por que se produce esta o aquella alteración. El problema era hallar que relaciones existen entre la diferenciación celular y el patrón para la síntesis de las proteínas específicas (enzimas) fue el *primum movens* que culminará con el código genético. Lo que se inició como embriología molecular fue evolucionando hasta que, tras un largo recorrido, en 2001 fructificó con la unión de Proyecto Genoma Humano y Celera Genetics presentando el primer borrador del genoma humano y, en 2003, la secuencia completa.

Así como el siglo XX se ha caracterizado por la medicina preventiva, quizá la XXIª centuria se caracterice por la medicina predictiva, con el sujeto enfermo o sano como destino. Será posible al nacimiento y mediante analíticas mas o menos sofisticadas etiquetar al sujeto como futuro canceroso, diabético, parkinsoniano, etc..

¿Se hallará el medio de reparar genes defectuosos o subsanar sus consecuencias?

Hoy el Profesor Ramos nos ilustrará sobre un problema de índole genética al cual ha dedicado no pocas horas y esfuerzos. evidenciará que siempre ha sabido pensar alto, sentir hondo y hablar claro, ha sido fiel a una vocación que es convertir el trabajo en juego, y convertir la profesión en constante afición.

Realmente uno se pregunta como ha sido y es posible toda esta actividad y dedicación. La explicación es sencilla, como dicen los franceses, **«cherchez la femme»**. Esperanza, en momentos difíciles, tanto profesionales, sociales y

económicos ha sido y es el báculo de apoyo de D. Feliciano, y ello sin abandonar su profesión y dándole cuatro hijas.

Indefectiblemente el Profesor Ramos estaba predestinado a investigar sobre el cromosoma X ya que es bendito varón nada más y nada menos que entre cinco mujeres

Profesor Bueno: Hace dos mil años que certeramente el Hijo de un carpintero judío estableció que «por sus frutos los conoceréis» y puede estar satisfecho de este fruto maduro y sazonado que es D. Feliciano Ramos Fuentes.

Profesor Ramos para mi ha sido además de un reto un autentico privilegio efectuar aun cuando haya sido tosca torpemente su presentación en esta casa.



Prof. Dr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes

SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

Concepción Gil¹, M^a Pilar Ribate¹, Beatriz Puisac¹,
Rebeca Escosa¹, María Arnedo¹, Juan Pié¹, Feliciano J. Ramos^{1,2}

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) (OMIM # 122470 y 300590) es un trastorno del desarrollo hereditario con transmisión dominante que se caracteriza por un fenotipo facial distintivo, anomalías en extremidades superiores y retraso del crecimiento y psicomotor (1, 2). Fue descrito por primera vez en el año 1933 por la Dra. Cornelia de Lange en dos niñas (3). Clínicamente se distinguen tres fenotipos el grave, el moderado, y el leve (4). La prevalencia es variable según los estudios publicados, oscilando entre 1:62.000–1:45.000 nacimientos (5). Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, existen casos familiares con un patrón de herencia dominante, incluyendo casos con mosaicismo germinal (6). En el año 2004 se describió el primer gen asociado al SCdL, denominado *NIPBL* (7, 8), y posteriormente se identificaron dos genes más el *SMC1A* (9–11) y el *SMC3* (10). Todos ellos tienen en común el codificar proteínas implicadas en el Complejo de Cohesinas, y han dado lugar a un nuevo tipo de enfermedades denominadas «Cohesinopatías» que por el momento incluyen al SCdL y al Síndrome de Roberts/SC focomelia (10).

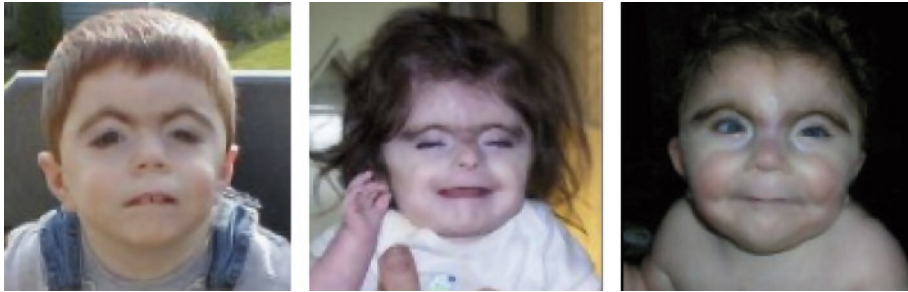
CLINICA

Los pacientes con SCdL presentan un fenotipo característico en el que destaca una facies peculiar, alteraciones en las extremidades y retraso del desarrollo pre y postnatal con retraso psicomotor/mental. Además, presentan malformaciones congénitas que afectan a distintos órganos o sistemas, que a continuación desarrollamos.

1. Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional. Departamentos de Fisiología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

2. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», Zaragoza.

Figura 1. Tres pacientes con el fenotipo facial típico del Síndrome Cornelia de Lange.



Los rasgos craneofaciales en el SCdL incluyen microcefalia, sinofridia con cejas arqueadas, pestañas largas y finas, nariz pequeña con puente nasal deprimido y ancho, narinas antevertidas y un *phyltrum* alargado y prominente (Figura 1). Presentan además un labio superior fino con comisuras orientadas hacia abajo paladar elevado, diastema dentario y micrognatia. Los pabellones auriculares son de implantación baja y rotados hacia atrás. El seguimiento de los individuos con sospecha de SCdL es importante ya que algunos hallazgos clínicos pueden pasar inicialmente desapercibidos (12).

Estos pacientes presentan un hirsutismo generalizado, que se aprecia sobretodo en la cara, espalda y extremidades. Además, suelen tener un cuello corto con una implantación baja de la línea posterior del cabello.

Las alteraciones en las extremidades son frecuentes y pueden ayudar en el diagnóstico de SCdL. La mayoría de los pacientes presentan manos y pies pequeños (13). Además se ha descrito acortamiento desproporcionado del primer metacarpo, así como sindactilia y braquiclinodactilia del quinto dedo y pliegue palmar transversal unilateral. Un tercio de estos pacientes presentan malformaciones graves de las extremidades superiores, que van desde la oligodactilia hasta la hipoplasia del cúbito o la ausencia completa de antebrazo, con una implantación de los dedos a nivel del codo (12). Las extremidades inferiores se afectan con menor frecuencia, siendo la alteración más común una sindactilia parcial del segundo y tercer dedo (13).

Otro de los hallazgos más habituales en pacientes con SCdL es el retraso psicomotor/mental. El rango de éste es muy amplio y puede ir desde un cociente intelectual (CI) normal o límite (*borderline*) con problemas de aprendizaje, hasta una deficiencia mental profunda. Todas las áreas del desarrollo intelectual suelen estar afectadas, pero la del lenguaje es la más importante. La memoria visual/espacial suelen estar respetadas. Los problemas de comportamiento son frecuentes, destacando la hiperactividad y déficit de atención, agresividad, epi-

sodios de autolesiones, timidez extrema, perseverancia, comportamiento obsesivo compulsivo y depresión, y necesitan de un seguimiento continuo (12).

Es también muy común el retraso de crecimiento intrauterino y postnatal. Los recién nacidos con SCdL suelen tener un peso, talla y perímetro cefálico por debajo del percentil 3, habiéndose desarrollado curvas de crecimiento específicas para este síndrome. Los problemas de alimentación en los primeros meses o años de vida (muchos necesitan sonda nasogástrica) contribuyen a la persistencia de este problema.

Desde el punto de vista neurológico se sabe que alrededor del 23% de estos pacientes presentan ataques epilépticos, que se controlan en la mayoría con un tratamiento adecuado. Hay pacientes con neuropatía periférica y una alta tolerancia al dolor. Puede existir inicialmente una tendencia a la hipertensión, pero es más frecuente la presencia de hipotonía; los reflejos suelen ser normales. Las alteraciones del sueño también suelen ser frecuentes. Los hallazgos neuro-radiológicos más significativos son ventriculomegalia, aumento del espacio subaracnoideo (cisternas basales), atrofia de la sustancia blanca, principalmente a nivel de lóbulos frontales, o hipoplasia del tronco encefálico.

Dentro de las alteraciones del aparato digestivo el reflujo gastroesofágico (RGE) es muy frecuente en estos pacientes (>90%) y a menudo requiere intervención quirúrgica (12). El desarrollo del esófago de Barrett, la hernia diafragmática y la estenosis esofágica también son frecuentes (1). Además, se han descrito algunos casos de estenosis pilórica, malrotación y un aumento del riesgo de formación de vólvulos (12). Es importante destacar que el RGE puede ser la causa de cambios inexplicables en el comportamiento y el humor de estos pacientes.

El 25% de los pacientes presentan cardiopatía congénita, siendo las más comunes la estenosis de la válvula pulmonar y la comunicación interventricular. Menos frecuentes son los defectos del canal atrioventricular, la tetralogía de Fallot o la coartación de la aorta (12).

Más del 40% de los individuos presentan malformaciones genitourinarias, entre las que se encuentran las anomalías estructurales del tracto urinario, el reflujo vesiculoureteral, la dilatación de los cálices renales o el riñón displásico. Un alto porcentaje de estos pacientes presentan anomalías genitales. En los varones es habitual la criptorquidia, también puede existir hipospadias o micropene. En las niñas es frecuente la hipoplasia de labios mayores. Los cambios puberales suelen producirse a la edad correspondiente o con sólo un ligero retraso (12, 13).

En el aparato auditivo se ha observado que la presencia de estenosis auditiva externa predispone a episodios frecuentes de otitis media y sinusitis. El

60% de los pacientes con SCdL presentan pérdida de audición, neurosensorial o de transmisión, por lo que se recomienda comprobarla periódicamente (12).

A nivel oftalmológico, los hallazgos más comunes son la miopía, ptosis y blefaritis. Existen otros menos frecuentes como la obstrucción del conducto nasolacrimal, la microcórnea o el nistagmus (12).

CLASIFICACION CLINICA

Dada la gran heterogeneidad clínica que presenta el SCdL se han propuesto distintas formas de clasificación dependiendo del grado de afectación de los pacientes. De todas ellas, la más utilizada es la propuesta por Gillis en el año 2004, que considera tres formas de SCdL, la leve, la moderada y la grave (Tabla 1). Esta clasificación se basa en la valoración de tres parámetros fenotípicos: el grado de reducción de las extremidades, el nivel de desarrollo y de las habilidades cognitivas y el percentil de crecimiento. Según esto, la forma leve se caracterizaría por no presentar reducción de las extremidades, tener capacidad de comunicación y habla y un retraso del crecimiento mínimo. En la forma moderada habría defectos en las extremidades parciales (oligodactilia), con una capacidad de habla y comunicación limitadas y un retraso del crecimiento más acentuado. Por último, la forma grave presentaría defectos importantes de las extremidades y un retraso significativo del crecimiento y del desarrollo psicomotor (4).

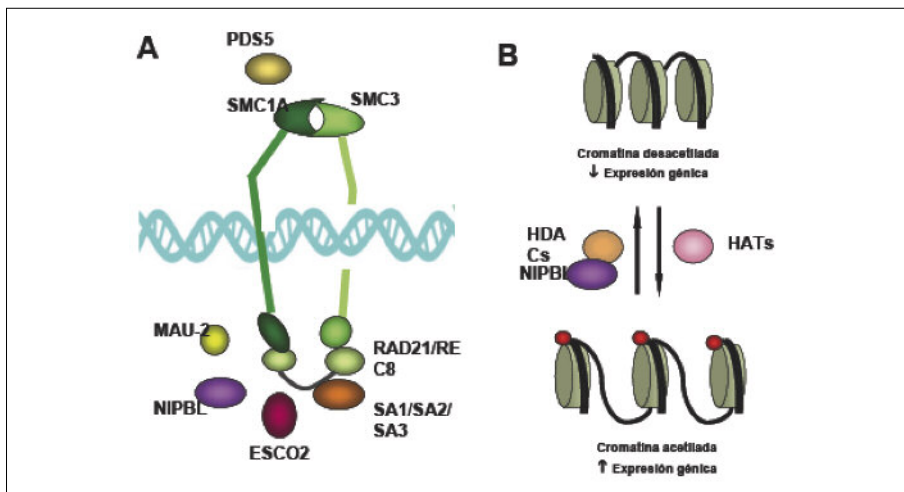
Tabla 1. Clasificación de las distintas formas del SCdL según la gravedad de los rasgos fenotípicos. (Modificada de Gillis et al, 2004 (4))

PARAMETROS	CLASE I (LEVE)	CLASE II (MODERADA)	CLASE III (GRAVE)
Reducción en las extremidades	No reducción	Alteraciones parciales, oligodactilia (>2 dedos en cada mano)	Alteraciones graves ≤ 2 dedos en manos
Desarrollo y habilidades cognitivas	Retraso motor <2 años. Presentan capacidad de habla y comunicación	Retraso motor >2 años, habla y comunicación limitada	Retraso motor profundo, pérdida significativa de la comunicación
Crecimiento*	> percentil 75	Entre el percentil 25-75	<percentil 25

* Los percentiles de la talla, el peso y el perímetro cefálico están referidos a las curvas estándar específicas del SCdL

BASES MOLECULARES DEL SCdL

Actualmente se conocen tres genes relacionados con el SCdL: *NIPBL*, *SMC1A* y *SMC3* (7–10). El gen *NIPBL* codifica un factor regulador del complejo de las Cohesinas y los genes *SMC1A* y *SMC3* codifican las subunidades estructurales

Figura 2. Dosimetría de un tratamiento de cáncer prostático.

A. Representación del anillo de cohesinas incluyendo al DNA. Se distinguen las proteínas estructurales: SMC1A y SMC3, kleisinas RAD21/REC8 y los antígenos estromales SA1, SA2 y SA3, y las proteínas reguladoras: NIPBL, MAU-2, PDS5, y ESCO2.

B. Representación de la remodelación de la cromatina por acetilación/desacetilación de los nucleosomas (ruedas de color verde) mediada por las histonas acetiltransferasas (HATs) y las histonas desacetilasas (HDACs). Los nucleosomas acetilados (círculo rojo) facilitan la expansión de la cromatina y la expresión génica. Los nucleosomas desacetilados favorecen la compactación de la cromatina y disminuyen la expresión génica. Los últimos hallazgos sugieren que NIPBL interviene en el reclutamiento de las desacetilasas HDAC1 y HDAC3, favoreciendo la compactación de la cromatina e inhibiendo la expresión génica.

que constituyen su núcleo central (Figura 2A). El complejo proteico de las Cohesinas tiene forma de anillo constituido por los componentes estructurales: SMC1A y SMC3, las kleisinas RAD21/REC8 y los antígenos estromales SA1/SA2/SA3 (14). Con él interaccionan distintos factores reguladores como: NIPBL, MAU-2, PDS5, y ESCO2. Esta maquina proteica parece tener un papel fundamental en la cohesión cromosómica durante la replicación y reparación del ADN y en la segregación coordinada de las cromátidas hermanas (15).

Aunque se conocen las funciones estructurales de las proteínas SMC1A y SMC3, no esta clara la actividad reguladora de NIPBL. Se acepta que es una adherina que podría estimular la hidrólisis del ATP de los dominios cabeza de las subunidades SMC. Esto facilitaría la apertura del anillo de cohesinas, permitiendo el paso del ADN, y el ensamblaje de esta maquina proteica a los cromosomas (16). Según todo esto, las manifestaciones del SCDL podrían deberse a defectos en la cohesión debidos al mal funcionamiento del anillo de cohesinas. Sin embargo existen todavía dudas, porque la mayor parte de los pa-

cientes con SCdL presentan defectos leves en la cohesión de las cromátides hermanas (17, 18).

Recientemente se ha demostrado la interacción de NIPBL con las histonas desacetilasas 1 y 3 (HDAC1 y HDAC3) y su relación con la desacetilación de los nucleosomas de la cromatina. Los nucleosomas acetilados facilitarían la expansión de la cromatina y la expresión génica, mientras que la desacetilación de los nucleosomas tendría el efecto contrario. El hallazgo de que NIPBL interviene en el reclutamiento de las desacetilasas HDAC1 y HDAC3, sugiere que podría favorecer la compactación de la cromatina y la inhibición génica (Figura 2B) (19).

De los tres genes causales del SCdL el más importante cuantitativamente es *NIPBL*. Este gen está localizado en la región 5p13–14 y presenta una gran heterogeneidad alélica. Se conocen 144 mutaciones diferentes que afectan aproximadamente al 45 % de los pacientes conocidos (4, 7, 8, 20, 21). De estas, el 34.5% cambian el marco de lectura, el 23.6% cambian un aminoácido, el 18.8% producen codones de stop, el 16% afectan a las secuencias de corte y empalme y el 6.2% incluye al resto. La localización de estas mutaciones en la secuencia del gen muestra una distribución peculiar. Las mutaciones puntuales, de cambio de aminoácido, se concentran en el extremo carboxi-terminal, en la llamada región *HEAT-repeat* (43.3%), mientras que las mutaciones más graves que producen truncamiento de la proteína son más frecuentes en la región N-terminal (22). Curiosamente, el fenotipo de los pacientes con la misma mutación no siempre es el mismo, encontrándose, a veces, grandes diferencias fenotípicas. Todo ello ha sugerido la influencia de otros factores, genéticos o no genéticos, en la etiología del síndrome (4, 17, 20, 21).

El segundo gen causal más frecuente del SCdL es el *SMC1A* que está localizado en el cromosoma Xp11.2 (9). De este, se conocen 11 mutaciones diferentes que afectan aproximadamente al 5% de los pacientes (9–11). La herencia de este gen está ligada al cromosoma X y han sido descritos casos familiares con madres e hijos varones afectados (9).

En el año 2007 Deardorff et al., tras revisar una muestra de más de 100 pacientes *NIPBL* y *SMC1A* negativos localizó una mutación en un nuevo gen, el *SMC3*, pero la falta de nuevos casos sugiere una incidencia muy baja del mismo (10).

Sorprende que todas las mutaciones encontradas en los genes *SMC1A* y *SMC3* sean mutaciones puntuales de cambio de aminoácido o pequeñas deleciones que no afectan el marco de lectura, esto ha llevado a proponer la hipótesis de que las mutaciones más graves en estos genes podrían ser incompatibles con la vida (15).

Actualmente cerca del 50% de pacientes con un fenotipo compatible con SCdL no tienen mutación en ninguno de los genes conocidos, por lo que se sospecha la existencia de otros genes hasta la fecha no identificados.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Recientemente, Kline ha propuesto un sistema de diagnóstico basado en unos criterios clínicos mínimos (Tabla 2) (12), en el que un individuo se considera que tiene el SCdL si presenta:

1. Sinofridia (criterio principal de la categoría craneofacial) más tres criterios secundarios de esta categoría, más los criterios necesarios (indicados en Tabla 2) de dos de las categorías de crecimiento, de desarrollo físico o de comportamiento.
2. Sinofridia (criterio principal de la categoría craneofacial), más tres criterios secundarios de esta categoría y más los criterios necesarios (indicados en Tabla 2) de tres de las otras seis categorías, teniendo en cuenta que una de ellas ha de ser de la categoría de crecimiento, desarrollo físico o comportamiento.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para el Síndrome de Cornelia de Lange

CATEGORÍA	Nº	CRITERIO PRINCIPAL	CON	CRITERIO SECUNDARIO
Craneofacial		Sinofridia (cejas finas y arqueadas)	y ≥ 3 de	Pestañas largas Nariz pequeña y narinas antevertidas Filtrum largo y prominente Puente nasal ancho y deprimido Barbilla pequeña y cuadrada Labios finos y comisuras hacia abajo Paladar elevado Diastema
Crecimiento	≥ 2 de	Peso < del 5º percentil según la edad, altura o talla < del 5º percentil según la edad Perímetro cefálico por debajo < del 5º percentil según la edad		
Desarrollo	≥ 1 de	Retraso del desarrollo o mental Dificultades de aprendizaje		
Comportamiento	≥ 2 de	Déficit de atención ± hiperactividad Comportam. obsesivo-compulsivo Ansiedad Agresividad Comportamiento autolesivo Timidez extrema Rasgos autistas		

Tabla 2. Criterios diagnósticos para el Síndrome de Cornelia de Lange (conclusión)

CATEGORÍA	Nº	CRITERIO PRINCIPAL	CON	CRITERIO SECUNDARIO
Extremidades		Defectos de reducción con ausencia de antebrazos	Sólo	
	o	Manos y/o pies pequeños (por debajo del percentil 3) o oligodactilia	y ≥ 2 de	Clinodactilia 5º dedo Línea palmar anormal Extensión anormal de codo
	o	Ninguna de las anteriores	y ≥ 3 de	1º metacarpiano corto/localización proximal de los pulgares Deformidades en los dedos de los pies Sindactilia en el 2º y 3º dedo del pie Escoliosis Pectus excavatum Displasia o dislocación de cadera
Neurosensorial/ piel	≥ 3 de	Ptosis Malformaciones en el conducto lacrimal o blefaritis Miopía $\geq -6,00$ D Malformaciones oculares mayores o pigmentación peripapilar Sordera o pérdida de audición Epilepsia Cutis marmorata Hirsutismo generalizado Mamas y/u ombligo pequeños		
Otros sistemas	≥ 3 de	Malrotación/malformación intestinal Hernia diafragmática Reflujo gastroesofágico Fisura palatina Defectos cardíacos congénitos Micropene Hipospadias Criptorquidia Malformaciones en el tracto renal o urinario		

Modificada de KLINE, et al, 2007 (12).

ASESORAMIENTO GENETICO

Aunque la herencia del SCdL es dominante, la mayoría de los casos son esporádicos (99%) debido a la baja probabilidad de reproducción de los individuos afectados. Los casos familiares de padres sanos parecen explicarse por la existencia de un mosaicismo germinal (4,6). Puede ser recomendable el diagnóstico prenatal cuando exista algún hermano afectado con una mutación identificada.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha recibido el apoyo de los proyectos de investigación del Ministerio Español de Salud (Fondo de Investigación Sanitaria-FIS, Refs.# PI061343 y PI091422) y la ayuda de la Diputación General de Aragón (DGA) a los Grupos de Investigación Consolidados de la Comunidad (Grupo Consolidado B20).

BIBLIOGRAFÍA

1. IRELAND, M.: «Cornelia de Lange syndrome». In Cassidy, S.B.; Allanson, J.E.; Eds.: *Management of genetic syndromes*. New York. Wiley-Liss Inc. 2001. Pp. 85–102.
2. IRELAND, M.; DONNAI, D.; BURN, J.: «Brachmann–de Lange syndrome. Delineation of the clinical phenotype». *Am J Med Genet*, 47:959–964. 1993.
3. DE LANGE, C.: «Sur un type nouveau de dégénération (typus Amstelodamensis)». *Arch Med Enfants*, 36:713–719. 1933.
4. GILLIS, L.A.; MCCALLUM, J.; KAUR, M.; DESCIPIO, C.; YAEGER, D.; MARIANI, A.; KLINE, A.D.; LI, H.H.; DEVOTO, M.; JACKSON, L.G.; KRANTZ, I.D.: «NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype–phenotype correlations». *Am J Hum Genet*, 75:610–623. 2004.
5. BARISIC, I.; TOKIC, V.; LOANE, M.; BIANCHI, F.; CALZOLARI, E.; GARNE, E.; WELLESLEY, D.; DOLK, H.: *Am J Med Genet A*, 146A:51–59. 2008.
6. RUSSELL, K.L.; MING, J.E.; PATEL, K.; JUKOFSKY, L.; MAGNUSSON, M.; KRANTZ, I.D.: «Dominant paternal transmission of Cornelia de Lange syndrome: a new case and review of 25 previously reported familial recurrences». *Am J Med Genet*, 104:267–276. 2001.
7. KRANTZ, I.D.; MCCALLUM, J.; DESCIPIO, C.; KAUR, M.; GILLIS, L.A.; YAEGER, D.; JUKOFSKY, L.; WASSERMAN, N.; BOTTANI, A.; MORRIS, C.A.; NOWACZYK, M.J.; TORIELLO, H.; BAMSHAD, M.J.; CAREY, J.C.; RAPPAPORT, E.; KAWAUCHI, S.; LANDER, A.D.; CALOF, A.L.; LI, H.H.; DEVOTO, M.; JACKSON, L.G.: «Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B». *Nat Genet*, 36:631–635. 2004.
8. TONKIN, E.T.; WANG, T.J.; LISGO, S.; BAMSHAD, M.J.; STRACHAN, T.: «NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2–type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome». *Nat Genet*, 36:636–641. 2004.
9. MUSIO, A.; SELICORNI, A.; FOCARELLI, M.L.; GERVASINI, C.; MILANI, D.; RUSSO, S.; VEZZONI, P.; LARIZZA, L.: «X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations». *Nat Genet*, 38:528–530. 2006.
10. DEARDORFF, M.A.; KAUR, M.; YAEGER, D.; RAMPURIA, A.; KOROLEV, S.; PIE, J.; GIL-RODRIGUEZ, C.; ARNEDO, M.; LOEYS, B.; KLINE, A.D.; WILSON, M.; LILLQUIST, K.; SIU, V.; RAMOS, F.J.; MUSIO, A.; JACKSON, L.S.; DORSETT, D.; KRANTZ, I.D.: «Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation». *Am J Hum Genet*, 80:485–494. 2007.

11. BORCK, G.; ZARHRATE, M.; BONNEFONT, J.P.; MUNNICH, A.; CORMIER-DAIRE, V.; COLLEAUX, L.: «Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to SMC1L1 mutations». *Hum Mutat*, 28:205–206. 2007.
12. KLINE, A.D.; KRANTZ, I.D.; SOMMER, A.; KLIEWER, M.; JACKSON, L.G.; FITZPATRICK, D.R.; LEVIN, A.V.; SELICORNI, A.: «Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance». *Am J Med Genet A*, 143:1287–1296. 2007.
13. JACKSON, L.; KLINE, A.D.; BARR, M.A.; KOCH, S.: «de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals». *Am J Med Genet*, 47:940–946. 1993.
14. HIRANO, T.: «At the heart of the chromosome: SMC proteins in action». *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7:311–322. 2006.
15. LIU, J.; KRANTZ, I.D.: «Cohesin and human disease». *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 9:303–320. 2008.
16. DORSETT, D.: «Roles of the sister chromatid cohesion apparatus in gene expression, development, and human syndromes». *Chromosoma*, 116:1–13. 2007.
17. KAUR, M.; DESCIPIO, C.; MCCALLUM, J.; YAEGER, D.; DEVOTO, M.; JACKSON, L.G.; SPINNER, N.B.; KRANTZ, I.D.: «Precocious sister chromatid separation (PSCS) in Cornelia de Lange syndrome». *Am J Med Genet A*, 138:27–31. 2005.
18. REVENKOVA, E.; FOCARELLI, M.L.; SUSANI, L.; PAULIS, M.; BASSI, M.T.; MANNINI, L.; FRATTINI, A.; DELIA, D.; KRANTZ, I.; VEZZONI, P.; JESSBERGER, R.; MUSIO, A.: «Cornelia De Lange Syndrome Mutations in Smc1a or Smc3 Affect Binding to DNA». *Hum Mol Genet*, 0:ddn369v1–37. 2008.
19. JAHNKE, P.; XU, W.; WULLING, M.; ALBRECHT, M.; GABRIEL, H.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; KAISER, F.J.: «The Cohesin loading factor NIPBL recruits histone deacetylases to mediate local chromatin modifications». *Nucleic Acids Res*, 36:6450–6458. 2008.
20. SELICORNI, A.; RUSSO, S.; GERVASINI, C.; CASTRONOVO, P.; MILANI, D.; CAVALLERI, F.; BENTIVEGNA, A.; MASCIADRI, M.; DOMI, A.; DIVIZIA, M.T.; SFORZINI, C.; TARANTINO, E.; MEMO, L.; SCARANO, G.; LARIZZA, L.: «Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation». *Clin Genet*, 72:98–108. 2007.
21. BHUIYAN, Z.A.; KLEIN, M.; HAMMOND, P.; VAN HAERINGEN, A.; MANNENS, M.M.; VAN BERCKELAER-ONNES, I.; HENNEKAM, R.C.: «Genotype–phenotype correlations of 39 patients with Cornelia De Lange syndrome: the Dutch experience». *J Med Genet*, 43:568–575. 2006.
22. STRACHAN, T.: «Cornelia de Lange Syndrome and the link between chromosomal function, DNA repair and developmental gene regulation». *Curr Opin Genet Dev*, 15:258–264. 2005.

WEBS de interés:

- Asociación Española de S. Cornelia de Lange:
<http://groups.msn.com/corneliadelange>
- Cornelia de Lange Syndrome Foundation, Inc. (USA):
<http://cdlsoutreach.org/index.html>

– Cornelia de Lange Syndrome Foundation, Inc. (UK):
<http://www.barkers.co.uk/CDLS/default.html>

Tabla 3. Seguimiento (Evaluación) Y Tratamiento De Niños Con SCdL*

1. CRECIMIENTO Y DESARROLLO:

- Evaluación:
 - Peso, longitud/talla, perímetro cefálico al nacimiento, y posteriormente cada 6–12 meses durante la infancia.
 - Calcular velocidad de crecimiento. Si es inferior a la normal, buscar causa subyacente (especialmente reflujo gastroesofágico).
- Tratamiento/Manejo:
 - Asegurar una ingesta de calorías adecuada, si es necesario a través de SNG si hay problemas de succión.
 - En caso de RGE grave con problemas de alimentación puede ser necesaria una gastrostomía tras la intervención de funduplicatura.

2. DESARROLLO PSICOMOTOR Y COMPORTAMIENTO:

- Evaluación:
 - Enviar lo antes posible a un centro con programa de intervención temprana para identificar las necesidades específicas de educación especial.
 - Evaluar la audición con otoemisiones y potenciales evocados auditivos desde el momento del diagnóstico. Comprobar la audición cada 6 meses para detectar posible hipoacusia de conducción secundaria a otitis media.
 - Investigar lo antes posible cualquier alteración del comportamiento, buscando una causa médica, especialmente reflujo gastroesofágico.
 - Evaluar tempranamente las habilidades comunicativas.
- Tratamiento/Manejo:
 - Iniciar logopedia en pacientes con formas leves del síndrome.
 - Iniciar programa de educación temprana y posteriormente educación especial tan pronto como sea posible.
 - Introducir lenguaje de signos o técnicas alternativas para reforzar la capacidad de comunicación.
 - Tratar con antibiótico las otitis medias y, si es necesario, colocar diábolos.
 - Tratar inmediatamente cualquier problema médico que pueda originar alteraciones de comportamiento.
 - Aplicar técnicas de psicoterapia (modificación del comportamiento) para los problemas de comportamiento prolongados, preferiblemente realizada por especialistas (psicólogo, psiquiatra o pediatra).

3. MALFORMACIONES EN EXTREMIDADES:

- Evaluación:
 - Calcular el índice metacarpo-falángico (RX mano).
 - Realizar RX de codos (contractura por subluxación de cabeza de radio).

- Tratamiento/Manejo:
 - No hay datos de demuestren un beneficio significativo del tratamiento quirúrgico para los problemas de extremidades.

4. AUDICION:

- Evaluación:
 - Realizar otoemisiones en el recién nacido afectado, seguidas por potenciales evocados auditivos.
 - Comprobar audición cada 6 meses para detectar hipoacusia de conducción secundaria a otitis.
- Tratamiento/Manejo:
 - Tratar con antibióticos las otitis medias.
 - Colocar, si son necesarias, ayudas auditivas lo antes posible.
 - Considerar la colocación de diábolos en pacientes con otitis de repetición.

5. GASTROINTESTINAL:

- Evaluación:
 - Considerar la existencia de reflujo gastroesofágico en pacientes con estancamiento del crecimiento, anemia, o alteraciones del comportamiento.
 - No realizar estudios de imagen con bario (son de poca ayuda diagnóstica).
 - Realizar pHmetría sólo en casos estrictamente necesarios en pacientes que puedan tolerarla.
 - Si se programa un estudio endoscópico bajo anestesia general, realizar un examen completo a nivel oftalmológico, otorrinolaringológico y bucodental.
- Tratamiento/Manejo:
 - Pautar una alimentación con caldos o purés espesados en pequeñas cantidades, manteniendo al paciente en posición lo más vertical posible.
 - Tratar con fármacos si fuera necesario: antiácidos, bloqueantes de receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones.
 - Tratar quirúrgicamente (funduplicatura de Nissen ± gastrostomía) en los casos graves o que no responden a tratamiento médico.

6. CARDIOVASCULAR:

- Evaluación:
 - Realizar una evaluación cardiológica tras el nacimiento, incluyendo ECG y ecocardiografía.
- Tratamiento/Manejo:
 - Tratar profilácticamente con antibiótico todos los pacientes con cardiopatía congénita antes y durante cualquier intervención quirúrgica (incluyendo extracciones dentarias) que pueda causar una bacteriemia transitoria con el fin de prevenir endocarditis.
 - Remitir al cardiólogo infantil para evaluación completa y tratamiento (si fuera necesario).

7. CRANEOFACIAL:

- Evaluación:
 - Comprobar el paladar en el momento del diagnóstico.
- Tratamiento/Manejo:
 - Remitir a cirugía maxilofacial para reparación quirúrgica de fisura palatina o para evaluación si se sospecha fisura submucosa del paladar.

- Iniciar logopedia tras la reparación quirúrgica del paladar, especialmente en pacientes con formas leves del síndrome.

8. OFTALMOLOGIA:

- Evaluación:
 - Remitir al oftalmólogo para evaluación completa durante los primeros 6 meses de vida.
- Tratamiento/Manejo:
 - Corregir los defectos de refracción lo antes posible, ya que las gafas son mal toleradas si no se colocan a edad temprana.
 - Corregir quirúrgicamente la ptosis palpebral si impide la visión normal.

9. GENITOURINARIO:

- Evaluación:
 - Realizar ecografía renal al realizar el diagnóstico
 - Vigilar el desarrollo puberal para identificar el momento en el que la reproducción sería posible.
- Tratamiento/Manejo:
 - Realizar orquidopexia, si necesaria, antes de los 2 años de edad, preferiblemente entre los 6 y los 18 meses. Si hubiera hipospadias, repararlo en el mismo tiempo operatorio.
 - Tratar con antibiótico y/o cirugía si se producen infecciones urinarias de repetición secundarias a malformación renal.

10. NEUROLOGICO:

- Evaluación:
 - Remitir al neurólogo infantil si se producen convulsiones, ya que es importante delinear el tipo y potencial frecuencia de los episodios.
 - Tratamiento/Manejo:
 - Utilizar los mismos anticonvulsivantes que en la población general.
-

(*) Modificado de Ireland M, 2001

PALABRAS DEL PRESIDENTE

Quiero agradecer a todas las Autoridades que nos acompañan en este acto y de una forma especial al Ilmo. Sr. Dr. D. Heraclio Martínez Hernández que ha realizado una excelente presentación de nuestro conferenciante de hoy.

La denominación de enfermedades raras se reserva actualmente a un conjunto de entidades que reúnen las siguientes características:

1. Peligro de invalidez crónica o incluso muerte;
2. Frecuencia menor de 5 casos/10.000 habitantes.

El síndrome de Cornelia de Lange, que tan excelentemente ha descrito el Dr. Ramos Fuentes, reúne las referidas condiciones. En efecto, se presenta con una prevalencia de 1/10.000–30.000 habitantes y los pacientes afectados presentan un fenotipo con defectos físicos y psíquicos.

Esta enfermedad rara fue descrita en el año 1933 por la Dra. Cornelia de Lange en Ámsterdam y por ello inicialmente recibió el nombre de Typus Degenerativus Amstelodamensis.

En el momento presente tres millones de españoles conviven con enfermedades raras y los esfuerzos de los investigadores van encaminados a interpretar correctamente su fisiopatología y establecer un Registro pormenorizado de todos los pacientes que las padecen. La noticia biomédica mas reciente es que se está desarrollando una nueva prueba génica que podría ser utilizada de forma rutinaria para conseguir un diagnóstico precoz durante el periodo neonatal de un número importante de estas enfermedades.

Por todas estas razones, felicitamos muy cordialmente al Prof. Dr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes por la oportunidad del tema elegido y a todos los Ilmos. Académicos que han participado en el debate tenido a continuación de su conferencia, que demuestran el interés científico que ha despertado la conferencia.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 17 DE FEBRERO DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

LENTES MULTIFOCALES
EN LA CIRUGÍA DEL CRISTALINO

POR EL
PROF. DR. D. LUIS FERNÁNDEZ-VEGA SANZ
CATEDRÁTICO DE OFTALMOLOGÍA DE LA FACULTAD
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PRESENTADO POR EL
ILMO. SR. D. JOSÉ ÁNGEL CRISTÓBAL BESCÓS
ACADÉMICO NUMERARIO



Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós.

Excmo. Sr. Presidente,
Ilustrísimos Sras. y Sres. Academicos,
Autoridades,
Compañeros,
Señoras y Señores

En primer lugar, agradecer a la Real Academia de Medicina la confianza depositada en mí para realizar la presentación de nuestro invitado de hoy. Es un honor cumplir con este cometido.

El profesor Luis Fernández- Vega Sanz, nació en Oviedo, representando a la cuarta generación de médicos con vocación oftalmológica. Su figura ha trascendido los ámbitos de la excelencia en la práctica de su especialidad médica, para convertirse en un valor de referencia en el Principado de Asturias a nivel académico, investigador y empresarial, con gran proyección nacional e internacional.

En las aulas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo, ha impartido docencia a miles de alumnos desde hace más de 28 años y ha desarrollado en el Hospital Central de Asturias un Departamento de Oftalmología moderno, con todas las subespecialidades y actividad docente de Médicos Internos Residentes.

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid, con un brillante expediente académico. Ya durante esos años, demostró su inclinación por nuestra especialidad y obtuvo la plaza de Alumno Interno por Oposición de la Cátedra de Oftalmología.

Consiguió el Título de Médico Especialista en Oftalmología en el año 1979, realizando los estudios de especialidad en el Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid.

Defendió su Tesis Doctoral bajo la dirección del Profesor García Sánchez en ese mismo año, con el título «Morfogénesis de la Cámara Anterior en especímenes humanos comprendidos entre 20 y 67 mm», con la calificación de sobresaliente «cum laude», y distinguida con el Premio Extraordinario de Doctorado.

Desde 1977 a 1980 fue Profesor Ayudante Contratado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

En 1980 obtuvo la plaza de Profesor Adjunto Numerario de Oftalmología y Jefe de la Sección de Segmento Anterior del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Desde 1977 a 1982 formo parte del Profesorado de la Escuela Profesional de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, siendo el encargado de estudios los dos últimos años.

En 1982 consiguió la plaza de Profesor Agregado Numerario de la Cátedra de Oftalmología de la Universidad de la Laguna y en ese mismo año la Agregaduría de Oviedo.

En 1983 obtuvo la Cátedra de Oftalmología de la Universidad de Oviedo y la Jefatura de Servicio del Hospital Central de Asturias, cargos que sigue desempeñando en la actualidad, que compagina con la Dirección del Instituto Oftalmológico Fernández-Vega y con la Presidencia de la Fundación de Investigación Oftalmológica.

Ha conseguido 11 becas de investigación, entre las que destacaremos la beca Fundación Benavides, concedida por la Real Academia de Medicina de Madrid. Fundación Panamericana de Oftalmología disfrutada en San Juan de Puerto Rico en 1977. Manhattan Eye and Ear Hospital de Nueva York. Instituto de Investigaciones Ramón Castroviejo, que realizó en el Moorfield eye Hospital de Londres en 1980.

Completa su formación en hospitales de prestigio internacional, y es becado por el FIS en 1985 realizando una estancia con el Profesor Sabatés en la Escuela de Medicina de Kansas, de la Universidad de Missouri.

Pero, fue colaborando durante más de tres años con el Dr. Castroviejo, quien con toda seguridad le transmitió su entusiasmo por el segmento anterior del ojo, donde encontró su pasión quirúrgica.

Organizador de más de 50 Cursos Monográficos, Congresos y Reuniones Nacionales e Internacionales.

Autor de más de 160 Publicaciones de la Especialidad, con gran índice de impacto y un alto índice de citación acumulada. Ha impartido más de 300 conferencias como Profesor Invitado en Universidades, Congresos y Reuniones Científicas Nacionales e Internacionales.

Ha participado como autor y colaborador en 22 libros de la especialidad, entre ellos destacaría por su significación «Facoemulsificación y Emetropia», que fue la monografía de la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implan-

to-Refractiva en el año 2001, en la que tuve el honor de participar. Monografía de cambio, a partir de la cual los oftalmólogos españoles comenzamos a pensar, hablar y actuar de forma diferente, de los objetivos de la cirugía del cristalino.

Ha sido distinguido con el Premio Arruga y el Premio Castroviejo de la Sociedad Española de Oftalmología, Miembro Fundador y Presidente de Honor de la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva y Vicepresidente de la Sociedad Española de Oftalmología. Delegado Español de la Sociedad Latino America de Cirujanos de Segmento Anterior y Refractiva.

Pertenece al Consejo de Redacción de prestigiosas revistas científicas entre las que destacan: Archivos de la SEO (Sociedad Española de Oftalmología), Microcirugía Ocular, Highlifth International, Journal of Emetropia y Sociedad Brasileña de Oftalmología.

A lo largo de estos años de ejercicio profesional, ha establecido los criterios para el uso racional y seguro de la cirugía del cristalino transparente, innovando en el campo de las lentes intraoculares y de la cirugía de la presbicia. Sus trabajos y ensayos clínicos han sentado y establecen las bases de las indicaciones, contraindicaciones y complicaciones de las mencionadas técnicas, han evaluado las prótesis para personalizar la indicación para cada paciente y toda esta innovación, ha sido transmitida y aceptada por la comunidad oftalmológica internacional.

El cultivo de estas líneas de investigación, la docencia, y la excelencia en el asistencia, ha permitido, que una consulta familiar de tres generaciones, que comenzó en 1886, se haya convertido en una de las empresas líderes de Europa en el cuidado de la visión, siendo referencia internacional en el sector.

Pero, el Profesor Fernández-Vega, también ha recogido el testigo de la atención oftalmológica en Asturias, iniciada por su bisabuelo hace más de 100 años, liderando la empresa familiar con un crecimiento exponencial en esta cuarta generación de oftalmólogos en activo, donde se da servicio a más de 110.000 paciente al año, se realizan más de 8.000 cirugías y se da empleo a 150 familias. En estos momentos ya esta preparándose la quinta generación de Fernández-Vega que en un futuro será la responsable de seguir la saga.

Está muy ligado a la Sociedad Civil de Asturias (Consejos de Administración, Miembro del Jurado de los Premios Príncipe de Asturias), y en esta vocación de servicio ha impulsado la puesta en marcha de dos Fundaciones sin animo de lucro, con las que trata de devolver a la sociedad y en especial al mundo de la Oftalmología todo lo que sus pacientes le han aportado. Son la Fundación Fernández-Vega, que da atención a personas sin recursos y realiza

tareas de voluntariado en países en vías de desarrollo y la Fundación de Investigación Oftalmológica.

Esta última, comenzó su andadura en el año 2009 con la dedicación de un espacio en su Instituto de 2.000 m² para la investigación, dedicados al avance en el conocimiento, prevención diagnóstica y búsqueda de nuevos tratamientos médico-quirúrgicos para las enfermedades que causan disminución de la visión y ceguera.

Conocido su curriculum ¿qué se puede decir de él?, simplemente admirarlo, por supuesto y agradecerle su legado

He tenido la fortuna de ser contemporáneo suyo, de dedicarme a la misma subespecialidad, de luchar el aprendizaje de las primeras lentes intraoculares, de compartir muchas, muchas horas en numerosos y largos viajes, incluso de nuestra común afición por «pescar» perdices, por lo que creo conocer bien a nuestro invitado.

Dijo el Profesor Sánchez Salorio de él «es una personalidad compacta». El Prof. Fernández-Vega tiene una personalidad sólida, seguro de si mismo, sin mostrar apenas dudas ni fisuras, con una evidente coherencia entre lo que dice, lo que piensa, y lo que hace. Sin embargo, esta personalidad, esta actitud ¿es merito de Luis Fernández-Vega Sanz?, si, naturalmente, pero los que hemos tenido la ventura de conocer su entorno y su saga, hemos podido comprobar, como muchas de estas características son comunes en los Fernández-Vega, cortesía, generosidad, simpatía, nobleza. No solo están las puertas del Instituto abiertas, de la tercera generación Luis padre y Álvaro padre, aprendimos, el significado más amplio de la hospitalidad.

Médico, cirujano, investigador y gran gestor, en fin, un oftalmólogo-empresario, que ha sabido formar un equipo como él, compacto, sabiendo ajustar los engranajes necesarios para que todo funcione desde ayer.

Estoy seguro que la conferencia del Prof. Fernández-Vega «Lentes multifocales en la cirugía del cristalino» va a dejar una profunda huella no solamente en los Académicos y Oftalmólogos presentes en la sala, sino que va a interesar a todos los asistentes.



Dr. D. Luis Fernández-Vega Sanz.

LENTE MULTIFOCAL EN LA CIRUGIA DEL CRISTALINO

1. CIRUGÍA REFRACTIVA DEL CRISTALINO: LENSECTOMÍA REFRACTIVA

La emetropía es uno de los objetivos principales de la cirugía del cristalino, tanto en la cirugía de la catarata como en la cirugía del cristalino transparente con fines refractivos; incluso nos parece correcto hablar en ambos casos de **lensectomía refractiva**. La consideración de la cirugía de la catarata también como cirugía refractiva, viene obligada por la demanda social de eliminar el uso de las gafas. Los pacientes que se intervienen por cataratas conocen a personas de su entorno, que se han operado de miopía, hipermetropía o astigmatismo con cualquiera de las técnicas en uso, y pretenden aprovechar la ocasión para prescindir de las gafas. El cirujano de segmento anterior es el que ha asumido este reto; la demanda de cirugía refractiva en la década de los 90 nos ha transformado en cirujanos «refractivos» y los conocimientos adquiridos, los hemos aplicado a la cirugía del segmento anterior, como la catarata o el trasplante de cornea.

La emetropía en lejos es nuestro fin más inmediato y la conseguiremos realizando un cálculo correcto de la lente, una cirugía anti-astigmatismo y una cirugía refractiva corneal secundaria en los casos necesarios. La emetropía en cerca es un objetivo algo más complicado de conseguir, pero las denominadas, en general, lentes multifocales, son un paso adelante en este sentido.

En el año 2003 se publicó una revisión de las ventajas e inconvenientes de las lentes multifocales con respecto a las lentes monofocales. La medicina basada en la evidencia, determina que la visión de cerca es mejor con las lentes multifocales o bifocales, aunque los fenómenos ópticos parásitos, en especial la disminución de la sensibilidad al contraste y la presencia de halos o deslumbramientos, pueden limitar su generalización en la cirugía del cristalino.

2. CIRUGÍA REFRACTIVA DE LA CATARATA

2.1. Preoperatorio

En el preoperatorio hay que valorar una serie de condicionantes por parte del paciente y por parte del cirujano, que influyen en la decisión de transformar la cirugía clásica de la catarata, básicamente curativa, en una cirugía refractiva.

Condicionantes del paciente:

- Interés por la emetropía: no todos los pacientes están interesados en prescindir de la gafa, por lo que tampoco debemos crearles esta necesidad. Si admiten una gafa para corregir una refracción residual, no somos partidarios de incluirles en un programa de emetropía.
- Edad, profesión o aficiones: la demanda de emetropía suele venir de los pacientes más jóvenes, por debajo de los 65 años. También algunas profesiones o aficiones influyen en la decisión de intentar la emetropía; algunas actividades son incómodas de realizar con una gafa.
- Defecto de refracción: hay situaciones refractivas que se deben considerar antes de programar una cirugía de cataratas. Por ejemplo, un paciente miope de tres dioptrías, si le intervenimos de cataratas y le implantamos una lente monofocal, le eliminamos su habitual buena visión de cerca, por lo que puede no quedar satisfecho aunque le hayamos advertido previamente de la necesidad de una gafa de cerca. Es aconsejable implantar una lente bifocal o en su defecto, pensar en una técnica de monovisión.

Condicionantes del cirujano:

- Convencimiento personal: el concepto de cirugía refractiva de la catarata no está extendido entre muchos cirujanos porque todavía no se han planteado este compromiso.
- Experiencia en cirugía refractiva: el concepto de emetropía no se puede alcanzar de una forma teórica y rápida sino que se debe conseguir con la comprensión real del problema basado en la relación médico-paciente. La cada vez más frecuente coexistencia en nuestra práctica diaria de técnicas puramente refractivas, como el láser excimer, nos modifican lentamente nuestro enfoque del problema y nos permiten entender la importancia que la emetropía tiene para muchos pacientes.
- Medios técnicos y humanos: es una cirugía que requiere una infraestructura muy compleja para acceder a ella, y no todos los centros pueden disponer de los medios necesarios.

2.2. Selección de la lente intraocular

Una vez que el cirujano, o grupo de cirujanos, está convencido de que la cirugía de la catarata puede orientarse en algunos casos como una cirugía refractiva y que por lo tanto su objetivo último es la emetropía, la siguiente cuestión es decidir si queremos la emetropía sólo en lejos, o también en cerca. Esta idea es fundamental en el momento actual, cuando la demanda de una buena visión de cerca sin corrección comienza a generalizarse. En el preoperatorio, cuando hablamos con el paciente y le orientamos y aconsejamos sobre lo más conveniente en su caso, estamos obligados a comentar que tipo de lente intraocular vamos a implantar, monofocal o multifocal. Y para ello, es nuestra obligación conocer y valorar las ventajas e inconvenientes de cada lente en cuanto a cualidades ópticas, diseño y material.

Si elegimos una lente monofocal, informaremos al paciente que entre las ventajas de la misma están la experiencia clínica contrastada durante años y la diversidad de diseños y materiales; pero que entre los inconvenientes está la necesidad de corrección para la visión de cerca.

Si elegimos una lente multifocal, bifocal o acomodativa, informaremos al paciente de la posibilidad de una menor utilización de la gafa para visión de cerca o para visión intermedia; pero también deberemos comentar algunos inconvenientes reconocidos por la mayoría de los cirujanos, como la posibilidad de halos y deslumbramientos, la menor sensibilidad al contraste y, algo muy importante, la posible cirugía refractiva adicional.

2.3. Técnica quirúrgica personalizada

La técnica quirúrgica debe ser personalizada. Efectivamente, la programación de una cirugía refractiva de la catarata es más laboriosa que la técnica habitual; hay que diseñarla específicamente para cada paciente y entrar en el quirófano con una idea definida.

Consejos generales

1. Incisión anastigmática y/o incisiones anti-astigmatismo
2. Capsulorrexis que recubra la totalidad de la óptica
3. Facoemulsificación
4. Anillo capsular
5. Lente intraocular de bio-compatibilidad contrastada

Fundamentalmente, la cirugía esta condicionada por la lente intraocular elegida para cada caso. Si elegimos una lente monofocal, dispondremos de

una gran cantidad de diseños y materiales; en general preferimos lentes plegables acrílicas hidrófobas, con una óptica de 6 mm y de borde cuadrado. Si elegimos una lente que nos facilite la visión de cerca estamos más limitados en el número de lentes a implantar; analizaremos sus opciones más adelante.

La incisión, en todos los casos, debe ser anastigmática o anti-astigmática. Hoy día no se puede concebir una cirugía del cristalino que no valore el problema del astigmatismo. Las técnicas de microincisión no modifican el astigmatismo existente o no inducen más. Si hacemos una incisión corneal en el meridiano más curvo, debemos recordar que el astigmatismo inducido es menor si se realiza en el meridiano horizontal que si se realiza en el meridiano vertical, y también es menor si realizamos una incisión de 2.5 mm que si realizamos una incisión de 3.7 mm. Por vía escleral, menos utilizada, podemos hacer incisiones de hasta 6.0 mm sin necesidad de dar puntos de sutura y sin provocar un astigmatismo excesivo. Las lentes intraoculares rígidas necesitan esta vía para su implante.

Nuestro procedimiento habitual al abordar la corrección del astigmatismo se resumen en las tablas I y II. Las incisiones se realizan en cornea clara y en el meridiano más curvo, medido preoperatoriamente con el queratómetro convencional o con la moderna topografía o videoqueratografía (ORBSCAN). Las incisiones pueden tener una longitud entre 2.0 y 4.0 mm (en función de la LIO a implantar) y un túnel de 1.5 mm paralelo al plano del iris. Si la incisión es única, se utiliza para realizar la facoemulsificación y el implante de la LIO. En los casos de astigmatismo elevado realizamos incisiones perforantes opuestas; esta segunda incisión no se utiliza durante el procedimiento quirúrgico. Para evitar los errores inducidos por el efecto de rotación del ojo durante el acto quirúrgico y situar adecuadamente las incisiones, en el preoperatorio se marcan las 3 y 9 horas a nivel de limbo corneal utilizando la lámpara de hendidura, y durante la cirugía, se emplea un marcador de ángulos para localizar el meridiano objeto de nuestra corrección.

Tabla I.

ACTUACIONES ANTI-ASTIGMATISMO:

1. Valoración del astigmatismo corneal mediante queratometría
2. Lámpara de hendidura en el ámbito preoperatorio
3. Identificación-marcaje del meridiano horizontal en lámpara de hendidura
4. Localización intraoperatoria meridiano más curvo en sus dos extremos
5. Incisión en meridiano más curvo y en cornea clara
6. Longitud de la incisión entre 2.0 y 4.0 mm según astigmatismo y LIO
7. Tunelización de la incisión de 1.5 mm aproximadamente
8. Introducción de viscoelástico en cámara anterior
9. Incisión opuesta perforante si está programada
10. Ampliación de la incisión o incisiones en función del astigmatismo o de la LIO

Tabla II. Incisiones Perforantes Anti-Astigmatismo.

Nomograma: Alfonso 2006

INCISIÓN TEMPORAL

Astigmatismo	Incisión corneal
0,00 D	1 incisión entre 2.0 y 2.8 mm máximo
0,50 D a favor de la regla	1 incisión entre 2.0 y 2.8 mm (no inducir más)
0,50 D en contra de la regla	1 incisión de 3.2 mm (corregir)

INCISIÓN EN MERIDIANO MÁS CURVO

Astigmatismo	Incisión corneal
0,50 – 0,75 D	1 incisión de 3.0 mm
1,00 – 1,25 D	1 incisión de 3.2 mm
1,50 – 1,75 D	2 incisiones de 3.2 mm con z.o. de 10 mm
2,00 – 2,25 D	2 incisiones de 3.5 mm con z.o. de 10 mm

En cuanto a las queratotomías límbicas o corneales intraoperatorias anti-astigmáticas (no perforantes), pueden ser de gran ayuda en casos concretos. En astigmatismos menores de 2 dioptrías se pueden realizar en el limbo corneo-escleral, con una profundidad del corte de aproximadamente de 600 micras. Hay diversos nomogramas desarrollados para predecir el efecto, incluso cuchilletos precalibrados para facilitar la cirugía. En astigmatismos mayores o cuando queramos realmente ajustar el tratamiento, son más aconsejables las incisiones arqueadas con una zona óptica de 7 mm, previa paquimetría intraoperatoria de la zona elegida; la profundidad del corte es del 90–95% y aconsejamos hacer las incisiones arqueadas antes de comenzar la facoemulsificación.

2.4. Postoperatorio

En la cirugía refractiva de la catarata, nosotros solemos realizar la cirugía del segundo ojo a la semana del primero. Así evitamos la anisometropía y favorecemos la pronta recuperación de la visión binocular, hecho importante sobre todo si implantamos una lente multifocal.

La valoración de la refracción residual la realizamos a la semana de la cirugía del segundo ojo, poniendo especial interés en la valoración de la queratometría, para ver si ha sufrido cambios significativos. Volvemos a realizar una exploración refractiva a los dos meses de la intervención, y si todo está estable determinamos la refracción definitiva. Si los resultados están entre ± 0.50 D de la emetropía, y siempre y cuando el paciente se encuentre satisfecho, se da por concluido el procedimiento y se programa una revisión al año de la intervención. Si por el contrario, los resultados refractivos son peores de

+/- 0.50 D, planteamos la posibilidad de una cirugía refractiva adicional, normalmente láser excimer.

Para tratar con láser excimer estos casos de facoemulsificación previa, esperamos normalmente tres meses, para que la refracción se haya estabilizado por completo. El láser excimer en cualquiera de sus modalidades (PRK, LASIK con microqueratomo convencional o LASIK asociado a láser de femtosegundos), se debe considerar como un complemento a un buen cálculo biométrico y a una buena cirugía anti-astigmatismo y no como la solución a unos errores que no seamos capaces de enmendar.

De todas formas, no es fácil plantear el láser excimer como algo rutinario. Se debe contar con la infraestructura técnica y humana para su realización y con un cirujano con experiencia y medios para el tratamiento de cualquier defecto de refracción que se nos pueda presentar en el postoperatorio. Además de los defectos esféricos puros, miopía e hipermetropía, son muy frecuentes los astigmatismos de cualquier tipo, miópicos, hipermetrópicos y mixtos, siendo difícil en ocasiones su corrección completa. La PRK es una primera opción válida, pero en casos complejos es mejor el LASIK, y todavía mejor, el LASIK asociado a láser de femtosegundos, ya que aporta una seguridad quirúrgica extra en pacientes en los que nos comprometimos para la emetropía. En este sentido queremos comparar la relación láser de femtosegundos – lente multifocal, con la clásica relación, láser Nd:YAG – cirugía extracapsular.

3. LA LENSECTOMÍA COMO TÉCNICA DE CIRUGÍA REFRACTIVA

3.1. Consideraciones generales

Miopía, hipermetropía y astigmatismo son los objetivos clásicos de la cirugía refractiva. Recientemente, la presbicia también se ha convertido en el centro de atención de esta cirugía. El láser excimer, las lentes fáquicas y la lensectomía refractiva, son en general, las técnicas que empleamos para corregir los defectos de refracción. El astigmatismo merece una especial atención, ya que, además de corregirlo, es necesario no inducirlo cuando empleamos cualquiera de las técnicas comentadas. También la corrección de la presbicia, por ser un tema de gran actualidad, se ha de contemplar en muchas ocasiones.

La lensectomía refractiva, tema del que nos vamos a ocupar, representa una opción muy importante dentro de la cirugía refractiva, especialmente en edades comprendidas entre los 45 y 65 años y en altas ametropías, miopía o hipermetropía.

En general, indicamos la lensectomía refractiva cuando no podemos emplear otra técnica, láser excimer o lentes fáquicas, valorando siempre los riesgos y situando en la balanza las ventajas y los inconvenientes.

Valoramos siempre la situación del vítreo, si existe o no desprendimiento posterior, fotocoagulando las lesiones predisponentes de un desprendimiento de retina. Descartamos también la presencia de patología macular predisponente a una membrana neovascular subretiniana y también cualquier otra patología ocular que pueda afectar a los resultados previstos.

Advertimos al paciente la posibilidad de láser excimer para corregir una refracción residual no deseada, especialmente si existe previamente un astigmatismo significativo.

También advertimos que será necesario utilizar una gafa para la visión de cerca si empleamos una lente intraocular monofocal. Para evitar este problema planteamos siempre el implante de una lente multifocal escogiendo el tipo de lente en función del caso clínico, tipo de ametropía, número de dioptrías, profesión o aficiones.

Nuestras preferencias actuales en las técnicas de cirugía refractiva se resumen en la Figura 1 para la miopía y en la Figura 2 para la hipermetropía.

3.2 Corrección de la miopía

Láser excimer

En función del caso concreto empleamos la PRK (Fotoqueratectomía refractiva) o el LASIK (Queratotomía lamelar con microqueratotomo convencional o con láser de femtosegundos y fotoablación refractiva con láser excimer). Las indicaciones generales se puede resumir en las siguientes: entre los 25 y los 45 años, hasta las 10 dioptrías (en las mejores condiciones); entre los 45 y los 65 años, el rango disminuye, la indicación como técnica primaria también disminuye, tomando el láser excimer protagonismo como indicación secundaria, como ayuda a la lensectomía para conseguir la emetropia.

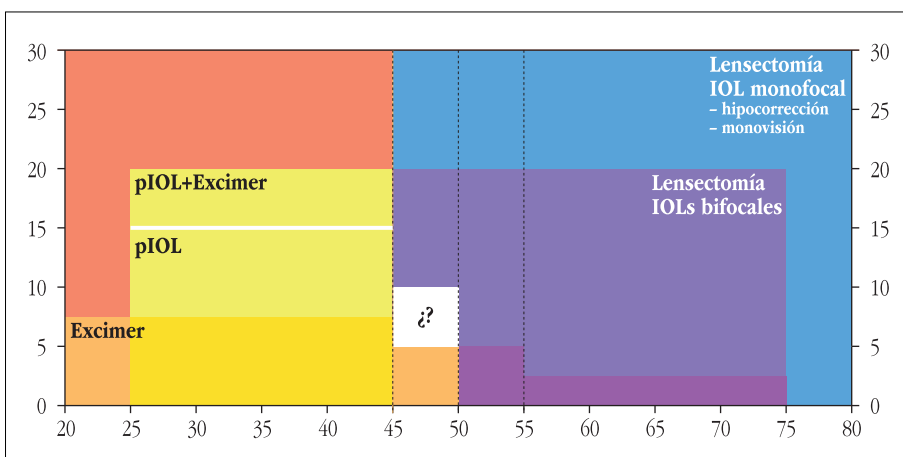
Lentes fáquicas

Nosotros preferimos, por diversos motivos que no es el momento de exponer, las lentes epicapsulares, en concreto, la ICL (STAAR). Su objetivo es la corrección, entre los 25 y los 45 años, de la miopía entre -3.00 D y -15.00 D. Es posible ampliar el rango de corrección hasta -20.00 D si asociamos el láser excimer (bioptics) y por debajo de -3.00 D implantando las nuevas ICLs de baja potencia.

Lensectomía

La lensectomía con fines refractivos se puede contemplar como una opción cuando el deterioro funcional del cristalino comienza a producirse, alrededor de los 45–50 años, o en edades más precoces, 40 años, si la miopía supera las -20.00 D. Las clásicas lentes monofocales consiguen la emetropía de lejos y las modernas lentes intraoculares multifocales, bifocales y acomodativas, intentan la emetropía también de cerca. Nuestra preferencia son las lentes bifocales difractivas, como queda reflejada en la Figura 1, pero cada cirujano elegirá la lente que le parezca más adecuada. Existe una zona conflictiva (en blanco en la figura 1) donde puede indicarse cualquiera de las técnicas comentadas.

Figura 1. Técnicas quirúrgicas en miopía. Relación Dioptrías-Edad. Nuestros criterios actuales.



3.3 Corrección de la hipermetropía

Láser excimer

La técnica LASIK en hipermétropes es más fiable empleando el láser de femtosegundos para hacer la queratotomía, ya que la charnela puede ser programada en la zona superior o en la zona temporal en función de la situación de la pupila. La seguridad es mayor y el índice de reoperaciones, menor. Hasta $+5.00$ D sería la indicación, y hasta los 45 años.

Lentes fáquicas

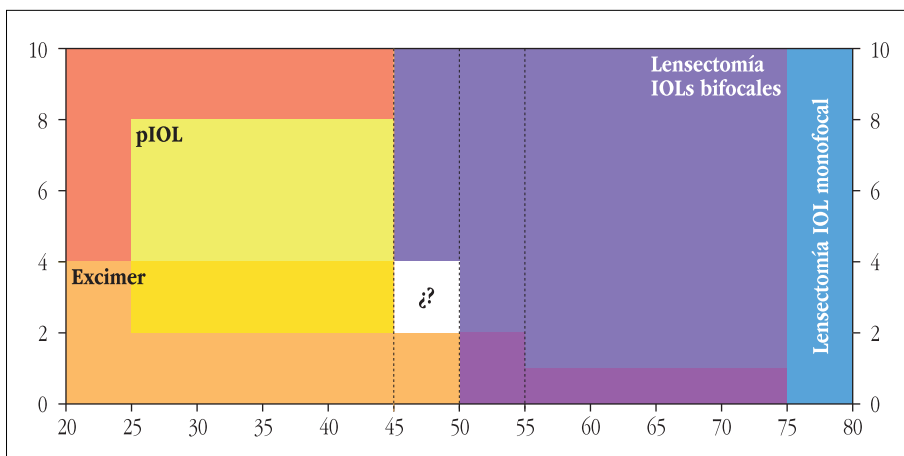
También las ICLs, dentro de las lentes fáquicas, son de nuestra elección, aunque es menos frecuente encontrar hipermetropías que tengan una cámara

anterior suficiente para introducir este tipo de lentes. Entre +2.00 D y +6.00 D y hasta los 45 años sería su campo de acción.

Lensectomía

Como antes decíamos, a partir de los 45 años, y mejor, a partir de los 50 años, planteamos la lensectomía refractiva. Habitualmente, las lentes bifocales difractivas consiguen abarcar todo el rango de hipermetropía, por lo que son de nuestra elección, aunque no descartamos los implantes monofocales para determinados pacientes. En la Figura 2 se resume nuestra opinión, y como en la miopía, existe una zona límite (en blanco) que puede ser ocupada por cualquiera de las técnicas comentadas, en función del caso clínico que se presente.

Figura 2. Técnicas quirúrgicas en hipermetropía. Relación Dioptrías-Edad. Nuestros criterios actuales.



4. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA LENSECTOMÍA REFRACTIVA

4.1. Ventajas

Se pueden definir según los cuatro parámetros clásicos de estudio de una técnica refractiva:

- **Efectividad:** suele mejorar la agudeza visual previa de los pacientes por diferentes y a veces contradictorios motivos; en los miopes, por ejemplo, por la amplificación en lejos de las imágenes originadas por una lente intraocular; en los hipermétropes, el factor anterior juega en contra, pero sin

embargo se mejora la visión de cerca al eliminar un cristalino que puede tener cierto grado de esclerosis.

- **Predictibilidad:** la mejor y más fiable biometría y las nuevas fórmulas de cálculo para la lente intraocular han mejorado la predictibilidad de la lensectomía. Por otro lado la posibilidad de asociar el láser excimer cuando los resultados no sean satisfactorios permiten alcanzar niveles óptimos de emetropía.
- **Estabilidad:** se puede considerar una técnica estable ya que se trata de una técnica no corneal. Las posibles variaciones refractivas con el paso del tiempo se pueden corregir también con el láser excimer.
- **Seguridad:** aunque se trata de una cirugía intraocular, la moderna facoeulsificación con todos los avances que conlleva, convierte a la lensectomía refractiva en una técnica segura. De todas formas, en la exploración oftalmológica general prestaremos especial atención al estado del endotelio corneal y a la situación del vítreo y la retina. Es obligado prevenir una posible complicación o incluso desaconsejar la cirugía si el riesgo es alto.

4.2. Inconvenientes

Queremos señalar como los más importantes, los siguientes:

- **Pérdida de acomodación:** es el principal motivo de insatisfacción por parte de los pacientes. Por mucho que se advierta, a veces no comprenden la necesidad de utilizar una gafa para la visión de cerca. Las gafas progresivas son el remedio más utilizado para compensar esta pérdida, aunque en la actualidad, el empleo generalizado de las lentes intraoculares multifocales o bifocales esta resolviendo este problema. Por esta pérdida de acomodación, aconsejamos la lensectomía como mínimo a partir de los 50 años, cuando esta limitación funcional del cristalino ya se ha producido.
- **Opacificación de la cápsula posterior:** es prácticamente la norma si la lensectomía refractiva se realiza en pacientes por debajo de los 50 años. Aunque la capsulotomía con láser de Nd:YAG resuelve el problema, la rotura de esa barrera natural que constituye la cápsula posterior, facilita la liquefacción del vítreo, la aparición de un desprendimiento posterior del mismo, y lo que es más grave, un desprendimiento de retina. Para disminuir la incidencia de la opacidad capsular, la cirugía debe ser meticulosa, con una capsulorrexia de tamaño proporcional a la lente implantada para que recubre la totalidad de la óptica, y limpiando en lo posible las células ecuatoriales del cristalino. El empleo de una lente con óptica de bordes cuadrados parece que dificulta, impide o retrasa la opacificación de la cápsula posterior.

– **Repercusión en retina:**

Desprendimiento de retina: antes de realizar la lensectomía es obligatorio explorar la retina periférica y consultar al retinólogo la conveniencia o no de fotocoagular las lesiones predisponentes, especialmente, las degeneraciones en empalizada con agujeros y desgarros retinianos y las zonas localizadas de tracción vítrea. Como el índice de desprendimientos de retina es mayor en pacientes jóvenes, procuramos indicar la lensectomía refractiva cuando el vítreo se encuentre ya desprendido, habitualmente por encima de los 40 años, evitar la cirugía si ha existido desprendimiento de retina en el ojo contralateral y procurar disminuir en lo posible la incidencia de capsulotomías posteriores.

Membrana neovascular subretiniana: esta grave complicación también puede presentarse después de una lensectomía sobre todo si existen lesiones predisponentes a nivel macular; en este caso no aconsejamos la cirugía ya que la prevención es imposible.

- **Repercusión en la tensión ocular:** en casos de lensectomía por alta miopía también hemos observado a largo plazo la aparición de glaucoma. Aunque esta patología, como la patología retiniana, se asocia con frecuencia con los miopes, debemos estudiar la influencia de la cirugía en su desarrollo.

5. LENTES INTRAOCULARES MULTIFOCALES EN LENSECTOMÍA REFRACTIVA

Lentes intraoculares para visión de cerca

En general, se distinguen tres grupos de lentes intraoculares que posibilitan la visión de cerca. El primero lo constituyen las lentes que se sirven de un diseño óptico refractivo para la visión próxima; su clásico representante es la lente Array SA40N (AMO), que se ha visto mejorada con la nueva lente ReZoom (AMO), existiendo otras lentes también como la MF4 (IOLTech) y la M-Flex (Rayner). El segundo lo integran las lentes con un diseño óptico difractivo; su origen lo encontramos en la lente difractiva de 3M y posteriormente en la lente CeeOn 811E (PHARMACIA). Hoy día, las lentes representantes de este concepto son las lentes Tecnis Multifocal ZM001 (AMO), Acri.Sil 737-733, Acri.Lyc 447-443 y Acri.LISA 366 (ACRITEC) y ReSTOR N SN60D3 (ALCON). El tercer grupo está compuesto por las denominadas y numerosas lentes acomodativas, entre las que podemos destacar la lente AT45 (C&C) y la Akkomodative 1CU (HUMANOPTICS).

6. ¿MULTIFOCALIDAD O MONOFOCALIDAD?

La catarata, definida como la presencia de opacidad en el cristalino con deterioro visual en uno o ambos ojos, se encuentra presente aproximadamente en el 30% de las personas de más de 65 años en España. Actualmente, en nuestro país se realizan alrededor de 340.000 extracciones de cataratas por año (1). Los pacientes con catarata por lo general presentan uno o más de los siguientes síntomas: disminución gradual de la agudeza visual (AV), deslumbramiento, cambio en la prescripción de gafas y cambio en la apreciación de los colores. Las cataratas que sólo causan síntomas leves pueden no necesitar tratamiento, mientras que los cambios en la prescripción de gafas a causa de catarata pueden simplemente ser tratados mediante el cambio de la prescripción oftálmica. Cuando estas opciones resultan inadecuadas, el único tratamiento posible es su extracción quirúrgica. En los países desarrollados, esta intervención va sistemáticamente acompañada de un implante de lente intraocular (LIO) que reemplaza el poder dióptrico del cristalino. Las técnicas actuales de cirugía de catarata e implante de LIO permiten una predicción exacta de la refracción postoperatoria. Los estándares existentes de AV postoperatoria mejor corregida están siendo reemplazados por una expectativa de buena AV a distancia no corregida. Esto se debe en parte al cambio desde una cirugía de catarata realizada mediante una incisión grande (10 mm) a una cirugía con incisión mínima (2 a 3 mm) mediante facoemulsificación. En general se considera que este cambio ofrece una mayor predictabilidad de los resultados refractivos, un requisito necesario para conseguir una buena AV sin la necesidad de usar lentes oftálmicas.

Debido a que las LIO monofocales utilizadas tienen un poder refractivo fijo, la distancia focal también es fija. Esto significa que la mayoría de los pacientes necesitará la prescripción de gafas de lectura, además de la prescripción de gafas para visión de lejos si existiese un residual refractivo (2). Aunque la mayoría de las personas que se somete a una cirugía de cataratas puede sentirse contenta con el uso de gafas de lectura, es probable que pretendan conseguir una buena visión, tanto de cerca como de lejos, sin dispositivos de ayuda. Una opción existente para mejorar la AV de cerca consiste en modificar el diseño de la LIO. En la actualidad, no se dispone de una LIO que pueda cambiar su forma durante la acomodación de la manera que lo hace el cristalino. Una LIO monofocal de óptica fija podría en teoría proporcionar visión de cerca si el intento de acomodación produjera un desplazamiento hacia delante de la LIO. Hasta ahora, los esfuerzos por diseñar una LIO basada en este principio no han tenido un éxito garantizado. Una LIO puede también proporcionar visión de cerca y visión de lejos si ambos poderes refractivos están presentes dentro de la zona óptica. Esto se ha intentado mediante la óptica difractiva (LIOs difractivas) o con zonas de poder de

refracción diferente (LIOs refractivas). No obstante y de manera general, ambos tipos de LIOs dividen la luz para dos (bifocal) o más puntos focales (multifocal), con lo que el paciente puede enfocar objetos a más de una distancia. Desde un punto de vista óptico tras el implante de una LIO multifocal se logra un aumento de dos a tres veces superior en la profundidad del campo a expensas de una disminución aproximada del 50% en el contraste de la imagen retiniana (3, 4). La evaluación clínica de una LIO multifocal es más complicada. Diversos estudios, incluyendo comparaciones no aleatorias con LIOs monofocales, han puesto de manifiesto que la calidad de la visión con LIOs bifocales y multifocales es buena (5-8). La pregunta clave es si el balance óptico inherente a una LIO multifocal da lugar a una mejor o peor función visual en comparación con una LIO monofocal. Existen numerosos estudios que publican datos mostrando los resultados obtenidos con LIOs multifocales comparados con LIOs monofocales. A continuación mostraremos los resultados obtenidos en estos estudios y poner de manifiesto las diferencias clínicas entre ambos tipos de LIOs.

7. ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE LENTES INTRAOCULARES MULTIFOCALES Y MONOFOCALES

Existen numerosos estudios realizados por diferentes autores donde se describen los resultados obtenidos tras el implante de LIOs multifocales. Por un lado hay estudios globales donde se muestran los resultados de la cirugía con implante de LIO multifocal y por otro, estudios que incluyen medidas específicas en estos pacientes como por ejemplo la medida de la sensibilidad al contraste o la función visual próxima.

Para mostrar al lector las principales diferencias entre el implante de una LIO multifocal y una LIO monofocal la elección de estudios se ha basado en dos criterios. El primero ha sido considerar los estudios que realicen comparativas entre ambos grupos poblacionales y el segundo considerar los ensayos controlados y aleatorios. Las LIOs multifocales, dependiendo del estudio, pueden ser refractivas o difractivas. Las medidas principales que se han llevado a cabo para valorar los resultados han sido la medida de la AV de lejos (con corrección y sin ella), la AV de cerca (con corrección y sin ella) y la dependencia de gafas. Otras medidas, secundarias, consideradas han sido la evaluación de la profundidad de campo, la sensibilidad al contraste, el deslumbramiento y la valoración subjetiva informal del paciente sobre su función visual. Teniendo en cuenta estos criterios se han considerado 10 estudios. Las características principales y los detalles de estos estudios aparecen descritos en la tabla III.

Tabla III. Características de los estudios evaluados.

AV = Agudeza Visual, LIO = Lente Intraocular

ESTUDIO	EL-MAGRAHBY 1992
Método	Aleatorio, centro único, enmascaramiento sin especificar.
Participantes	Saudi Arabia. Grupo multifocal 39 y grupo monofocal 38.
LIO y cirugía	LIO difractiva 3M (815LE) o LIO monofocal 3M (15LE). Facoemulsificación con capsulotomía. Cirugía unilateral.
Medidas	AV lejos y AV cerca. Seguimiento: 2-4 meses.
ESTUDIO	STEINERT 1992
Método	Aleatorio, multicéntrico, doble ciego.
Participantes	EEUU. Grupo multifocal 32 y grupo monofocal 30.
LIO y cirugía	LIO refractiva de Allergan (MPC25NB) o LIO monofocal de Allergan (PC25NB). Cirugía unilateral con facoemulsificación.
Medidas	AV lejos, AV cerca, sensibilidad al contraste, glare, profundidad de campo, dependencia de gafas, cuestionario de calidad visual y efectos adversos. Seguimiento: 3-6 meses.
ESTUDIO	PERCIVAL 1993
Método	Aleatorio, centro único, enmascaramiento sin especificar.
Participantes	Reino Unido. Grupo multifocal 25 y grupo monofocal 25.
LIO y cirugía	LIO refractiva de Allergan (MPC25) o LIO monofocal de Allergan (PC25). Cirugía unilateral con extracción extracapsular.
Medidas	AV lejos, AV cerca, sensibilidad al contraste, profundidad de campo, dependencia de gafas, cuestionario de calidad visual y efectos adversos. Seguimiento: 4-6 meses.
ESTUDIO	ROSSETTI 1994
Método	Aleatorio, centro único, enmascaramiento sin especificar.
Participantes	Italia. Grupo multifocal 38 y grupo monofocal 42.
LIO y cirugía	LIO difractiva de 3M (sin especificar) o LI monofocal de 3M (sin especificar). Cirugía unilateral con extracción extracapsular.
Medidas	AV lejos, AV cerca, sensibilidad al contraste, dependencia de gafas, cuestionario de calidad visual y efectos adversos. Seguimiento: 12 meses.
ESTUDIO	ALLEN 1996
Método	Aleatorio, multicéntrico, abierto/no ciego.
Participantes	Europeos. Grupo multifocal 79 y grupo monofocal 70.
LIO y cirugía	LIO difractiva de Pharmacia (808X) o LIO monofocal de Pharmacia (808D). Facoemulsificación sin especificar capsulotomía. Cirugía unilateral.
Medidas	AV lejos, AV cerca, sensibilidad al contraste, uso de gafas, cuestionario de satisfacción y fenómenos adversos. Seguimiento: 5-6 meses.

Tabla III. Características de los estudios evaluados (conclusión)

AV = Agudeza Visual, LIO = Lente Intraocular

ESTUDIO	JAVITT 2000
Método	Aleatorio, multicéntrico, doble ciego.
Participantes	EEUU, Alemania y Austria. Grupo multifocal 124 y grupo monofocal 111.
LIO y cirugía	LIO refractiva de Allergan (SA40N) o LIO monofocal de Allergan (SI40NB) Facoemulsificación con capsulorrexsis. Cirugía bilateral.
Medidas	AV lejos, AV cerca, sensibilidad al contraste, uso de gafas, cuestionario de satisfacción y de calidad de vida. Seguimiento: 3 meses.

ESTUDIO	KAMLESH 2001
Método	Aleatorio, centro único.
Participantes	India.
LIO y cirugía	LIO Domilens asférica refractiva (Progress 3) o LIO monofocal (Flex 65). Cirugía unilateral con extracción extracapsular
Medidas	AV lejos, AV cerca y adición, sensibilidad al contraste, profundidad de foco y cuestionario de calidad visual.

ESTUDIO	LEYLAND 2002
Método	Aleatorio, doble ciego.
Participantes	Reino Unido. Catarata bilateral.
LIO y cirugía	LIO multifocal refractiva o LIO monofocal. Cirugía bilateral mínima incisión con facoemulsificación
Medidas	AV lejos, AV cerca, sensibilidad al contraste, glare, profundidad de campo y cuestionario de calidad.

ESTUDIO	NIJKAMP 2004
Método	Aleatorio, centro único.
Participantes	Holanda, catarata bilateral. Grupo multifocal 93 y grupo monofocal 97.
LIO y cirugía	LIO multifocal refractiva AMO Array SA40N o monofocal AMO SI40 NB.
Medidas	AV lejos, AV cerca, cuestionario de satisfacción y fenómenos adversos. Seguimiento: 3 meses.

ESTUDIO	NIDA SEN 2004
Método	Aleatorio, centro único.
Participantes	Finlandia, catarata bilateral. Grupo multifocal 35 y grupo monofocal 40.
LIO y cirugía	LIO multifocal refractiva AMO Array SA40N o monofocal AMO SI40 NB.
Medidas	AV lejos, AV cerca, sensibilidad al contraste, cuestionario de satisfacción y fenómenos adversos. Seguimiento: 1 mes.

A rasgos generales, tres estudios fueron multicéntricos y siete de centro único. El estudio con la muestra de pacientes más pequeña fue de 35 y el de

la muestra con mayor número valoró a 245. En todos los estudios se incluían pacientes con cataratas seniles sin presencia de otro tipo de alteración ocular y sin astigmatismo corneal excesivo. Tres estudios compararon las LIOs difractivas con las LIOs monofocales y siete estudios las LIOs refractivas con las LIOs monofocales. En seis estudios, la cirugía de catarata se realizó mediante facoemulsificación con incisión corneal mínima. Tres estudios emplearon la extracción extracapsular de catarata y un estudio incluyó ambos tipos de cirugía. Los resultados que se dieron a conocer en las diferentes publicaciones incluyeron la AV de cerca, la AV de lejos, la sensibilidad al contraste, el deslumbramiento, la profundidad de campo, la dependencia de gafas, y diversos cuestionarios de calidad visual y efectos adversos. Algunos estudios incluyen todas las anteriores pruebas y otros tan sólo alguna de ellas. El seguimiento osciló entre un mes y un año dependiendo del estudio.

8. RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS DIFERENTES PARÁMETROS EVALUADOS

Los resultados obtenidos en los estudios que se han considerado varían en función del tipo de LIO implantada (principio óptico utilizado y diseño). La tabla IV muestra un resumen de los objetivos y resultados refractivos obtenidos.

Tabla IV. Objetivos y resultados refractivos obtenidos en los diferentes estudios analizados.

ESTUDIO	OBJETIVO REFRACTIVO	RESULTADOS	MULTIFOCAL	MONOFOCAL
Allen 1996	No especificado	Sin datos	Sin datos	Sin datos
El-Maghraby 1992	Emetropía	Media equivalente esférico (Desviación estándar)	-0.36 D (1.62)	+0.31 D (1.01)
Javitt 2000	No especificado	Media equivalente esférico	Sin datos	Sin datos
Percival 1993	Emetropía	Porcentaje de éxito alcanzado	56%	60%
Rossetti 1994	Menos de 2 D de astigmatismo	Porcentaje de éxito alcanzado	82%	79%
Steinert 1992	No especificado	Media equivalente esférico (Desviación estándar)	+0.21 D (0.61)	+0.13 D (0.92)
Kamlesh 2001	No especificado	Media equivalente esférico	-1.4 D	-1.3 D
Leyland 2002	Emetropía	Media error refractivo (Desviación estándar)	0.01 D (0.66)	0.06 D (0.66)
Nijkamp 2004	Emetropía	Media error refractivo (Desviación estándar)	-0.42 D (0.55)	-0.46 D (0.85)
Nida Sen 2004	Emetropía	Media error refractivo (Desviación estándar)	-0.11 D (0.57)	0.12 D (0.52)

Con el fin de mejorar la comprensión y comparativa entre ambos tipos de LIOs a continuación vamos a mostrar los diferentes resultados obtenidos en cada una de las medidas realizadas.

Agudeza visual de lejos

En el análisis de la AV de lejos sin corrección hay que considerar la exclusión de un estudio, el llevado a cabo por Percival y Setty (9). En este estudio se planeó que el grupo implantado con LIO monofocal tuviera astigmatismo miópico tras la cirugía para mejorar su AV sin corrección. Por consiguiente, la comparativa de resultados entre ambos grupos no es posible. La AV de lejos se describió en cinco estudios como la proporción de pacientes que logró niveles de AV específicos. La proporción de participantes que logró 1.0 sin corrección no fue significativamente diferente entre el grupo multifocal y el monofocal. Los artículos realizados por Steinert et al. (10), Javitt et al. (11, 12) y Leyland et al. (13) describen la AV promedio, en lugar de proporciones. En estos casos tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos. En relación a la AV de lejos con mejor corrección, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de LIOs con respecto al porcentaje de pacientes que logró una AV de lejos con la mejor corrección de 1.0.

Agudeza visual de cerca

Los datos de AV de cerca obtenidos en los diferentes estudios analizados aparecen descritos en la tabla V. En la misma tabla también se informa de la distancia de lectura considerada en la medida de la AV de cerca.

Tabla V. Agudeza visual de cerca en los diferentes estudios analizados.

ESTUDIO	RESULTADO	DISTANCIA DE LECTURA	MULTIFOCAL	MONOFOCAL
Allen 1996	Jaeger J3 o mejor	36 cm	73/79 (93%)	6/70 (9%)
El-Maghraby 1992	Jaeger J3 o mejor	Sin especificar	20/23 (87%)	17/24 (71%)
Javitt 2000	AV logMAR media (Desviación estándar)	35-46 cm	0.11 (0.14)	0.30 (0.22)
Javitt 2000	Jaeger J3 o mejor	35-46 cm	119/123 (97%)	72/109 (66%)
Percival 1993	Jaeger J3 o mejor	Sin especificar	20/25 (80%)	15/25 (60%)
Rossetti 1994	Jaeger J3 o mejor	40 cm	33/38 (87%)	17/42 (40%)
Steinert 1992	AV Jaeger media	36 cm	J3+	J7
Kamlesh 2001	>N9 con corrección de lejos	Sin especificar	18/20 (90%)	2/20 (10%)
Leyland 2002	AV logMAR media (Desviación estándar)	Preferencia del paciente	0.44 (0.18)	0.43 (0.16)
Nijkamp 2004	Jaeger J6 o mejor	Sin especificar	0.8 (0.3)	0.6 (0.3)
Nida Sen 2004	AV media (Desviación estándar)	Sin especificar	67.3%	14.9%

En todos los estudios se puso de manifiesto que la visión de cerca mejoró con el implante de una LIO multifocal. El tamaño de carácter J3 (escala de Jaeger) o de 0.5 (escala de Snellen) fue el estándar obtenido con mayor frecuencia. Por ello, se realizaron las comparaciones de proporciones de pacientes que lograron una agudeza de J3 o mejor entre ambos tipos de LIOs. El-Maghraby et al. (14) mostraron que el 71% de su grupo monofocal pudieron leer J3 o mejor sin corrección a pesar de un error esférico promedio de +0.31D. Por el contrario, Allen et al. (15) encontraron que sólo el 9% pudieron leer J3 o mejor. Tal y como se ha comentado anteriormente Percival y Setty (9) plantearon como objetivo un resultado miópico para el grupo monofocal de control, hecho que explica el rendimiento relativamente bueno de estos pacientes en visión próxima.

Profundidad del campo

Percival y Setty (9), Steinert et al. (10), Leyland et al. (13) y Kamlesh et al. (16) midieron la profundidad del campo. En la tabla VI aparecen todas las medidas realizadas por estos investigadores así como los resultados obtenidos en cada estudio. De manera general, todos describen una mayor profundidad de campo en los pacientes implantados con LIOs multifocales.

Tabla VI. Profundidad de campo obtenida en los diferentes estudios analizados.

ESTUDIO	MÉTODO	MEDIDA	MULTIFOCAL	MONOFOCAL
Allen 1996	No medida			
El-Maghraby 1992	No medida			
Javitt 2000	No medida			
Percival 1993	Desenfoque -1.25D y -2.5D desde la refracción de lejos	Porcentaje ≥ 0.5 con desenfoque -1.25D y -2.5D	76% y 96%	56% y 4%
Rossetti 1994	No medida			
Steinert 1992	Desenfoque desde +6D a -6D desde la refracción de lejos	Cantidad de dioptrías con $AV \geq 0.5$	4.74D	2.75D
Kamlesh 2001	Desenfoque desde +5D a -5D desde la refracción de lejos	Cantidad de dioptrías con $AV \geq 0.5$	3.1D	1.65D
Leyland 2002	Desenfoque desde +3D a -5D desde la refracción de lejos	Cantidad de dioptrías con $AV \geq 0.5$ (desviación estándar)	4.88D (1.69)	3.73D (1.03)
Nijkamp 2004	No medida			
Nida Sen 2004	No medida			

Sensibilidad al contraste

En relación a la sensibilidad al contraste (SC), de los estudios analizados sólo siete llevaron a cabo su evaluación. Cada estudio describió de diferente

manera la SC: (1) AV con diferentes niveles de contraste; y (2) diferencia entre la AV de alto y bajo contraste. La manera de medir y los datos obtenidos en cada estudio se muestran en la tabla VII. A partir de estos datos se concluye de manera general que la SC es inferior tras el implante de LIO multifocal en relación a la obtenida tras el implante de LIO monofocal.

Tabla VII. Sensibilidad al contraste (SC) obtenida en los diferentes estudios analizados.

ESTUDIO	MÉTODO	MEDIDA	MULTIFOCAL	MONOFOCAL
Allen 1996	VCTS (6500 para lejos y 6000 para cerca)	Media de SC a 5 frecuencias espaciales bajo 3 niveles de iluminación	SC de 57.9 a 83.9	SC de 57.9 a 83.9
El-Maghraby 1992	No medida			
Javitt 2000	No medida			
Percival 1993	Regan Contrast Acuity Charts	Agudeza a 96%,50%,25% y 11% de contraste (líneas leídas)	SC baja en todos los niveles.	A 11%: 2.1 líneas mayor
Rossetti 1994	Pelli-Robson	SC media (log)	1.70	1.73
Steinert 1992	Regan Contrast Acuity Charts	Agudeza a 96%,50%,25% y 11% de contraste (líneas leídas)	SC baja en todos los niveles	A 11%: 4.37 líneas mayor
Kamlesh 2001	Pelli-Robson	SC media (log)	1.38	1.56
Leyland 2002	Pelli-Robson	SC (desviación estándar) media (log)	1.66 (0.16)	1.74 (0.15)
Nijkamp 2004	No medida			
Nida Sen 2004	VCTS	Media de SC a 5 frecuencias espaciales	Dentro del rango normal	Dentro del rango normal

Deslumbramiento

Únicamente tres estudios evaluaron el deslumbramiento mediante el uso del Brightness Acuity Tester (BAT). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla VIII. Steinert et al. (10) mostraron los resultados de AV con corrección con deslumbramiento bajo, medio y alto (líneas leídas).

La AV obtenida en este estudio disminuyó con el aumentó del deslumbramiento: de 7.67 a 5.67 líneas para el grupo multifocal y de 8.19 a 6.42 líneas para el grupo monofocal, sin deslumbramiento y con deslumbramiento máximo, respectivamente. Las diferencias entre LIOs no fueron estadísticamente significativas. Allen et al.¹⁵ midieron el efecto del BAT sobre la SC. Sin embargo, informaron de la diferencia en la SC promedio entre las LIO multifocales y las monofocales con 3 niveles de luz diferentes, en lugar de informar del cambio en la SC con deslumbramiento para cada LIO. La diferencia entre las LIOs fue similar en todo el rango de iluminación, y mayor en el nivel medio

de iluminación, sugiriendo que el deslumbramiento no fue peor con la LIO multifocal. Leyland et al. (13) no encontraron una disminución significativa de la AV con deslumbramiento en ambos tipos de LIOs, pero mostraron la existencia de una reducción significativa en la SC que fue similar con todas las LIOs (multifocal: -0.38 versus monofocal: -0.40).

Tabla VIII. Efecto del glare sobre la agudeza visual en los diferentes estudios analizados

ESTUDIO	MÉTODO	MEDIDA	MULTIFOCAL	MONOFOCAL
Allen 1996	Brightness Acuity Tester	Efecto sobre la AV/SC	Sin datos numéricos. Se indica que no existen diferencias respecto al grupo control	Sin datos numéricos
El-Maghraby 1992	No medido			
Javitt 2000	No medido			
Percival 1993	No medido			
Rossetti 1994	No medido			
Steinert 1992	Brightness Acuity Tester	Efecto sobre la AV (líneas leídas)	-5.67 (SD 2.23) con glare alto	-6.42 (SD 2.43) con glare alto
Kamlesh 2001	No medido			
Leyland 2001	Brightness Acuity Tester	Efecto sobre la AV (logMAR)/SC	$-0.02(0.06)$ logMAR $/-0.38(0.25)$ log	$-0.02(0.06)$ logMAR $/-0.4(0.36)$ log
Nijkamp 2004	No medido			
Nida Sen 2004	No medido			

Cuestionario de satisfacción visual

Únicamente El-Maghraby et al.¹⁴ no realizaron una evaluación subjetiva de los resultados obtenidos. De los otros estudios, sólo Javitt et al. (11, 12) y Leyland et al (13) utilizaron un instrumento validado: el cuestionario TyPE de catarata. Hay que tener en consideración que las evaluaciones no validadas son proclives a presentar sesgo y ambigüedad. Por ejemplo, Rossetti et al. (17) mostraron que el 68% de los pacientes con LIO multifocal y el 78% de los pacientes con LIO monofocal estaban satisfechos o muy satisfechos con la cirugía, una evaluación de resultado general que favorece la LIO monofocal. De manera adicional, se informa que el 82% del grupo multifocal y el 67% del grupo monofocal consideraron que su visión era buena o excelente, otra medida global aparentemente similar, pero con un resultado que esta vez favorece la LIO multifocal. En este caso, dada la diferencia entre una u otra pregunta se pone en duda la utilidad del cuestionario de calidad visual utilizado. Los datos obtenidos y los cuestionarios utilizados aparecen en la tabla IX.

Tabla IX. Cuestionario satisfacción visual obtenido en los diferentes estudios analizados

ESTUDIO	MEDIDA VALIDADA	MEDIDA	MULTIFOCAL	MONOFOCAL
Allen 1996	No, sin indicar cuestionario	Satisfacción global visual buena	95%	93%
El-Maghraby 1992	Sin datos			
Javitt 2000	Si, cuestionario TyPE	Satisfacción visual global media 0-10 (0 = peor, 10 = mejor)	8.4	7.9
Rossetti 1994	No, sin indicar cuestionario	Porcentaje de satisfacción	96%	92%
Rossetti 1994	No, cuestionario estándar	Porcentaje satisfecho o muy satisfecho	68%	78%
Percival 1992	No, cuestionario estándar	Satisfacción media 1-7 (1 = mejor, 7 = peor) (SD)	1.77 (1.36)	1.35 (0.80)
Kamlesh 2001	No, cuestionario estándar	Porcentaje con buena vision	70%	80%
Leyland 2002	Si, cuestionario TyPE	Satisfacción visual global media 0-10 (0 = peor, 10 = mejor)	8	8
Nijkamp 2004	Si, cuestionarios VF-14, VQOL y CSS	Satisfacción visual global media (resultados para cada test)	95.1, 0.2 y 2.1	96, 0.2 y 1.2
Nida Sen 2004	Si, cuestionario VF-7	Promedio de mejora en la puntuación del test antes y después de la cirugía	19.4	23

Los resultados de satisfacción visual general de los grupos de control con una LIO monofocal ilustran el alto nivel de satisfacción con estas lentes. Los datos subjetivos multifocales no validados no son concluyentes. Mediante el test TyPE, Javitt et al. (11, 12) encontraron un aumento pequeño pero estadísticamente significativo en la satisfacción visual general con la LIO multifocal (multifocal: 8.4/10 en comparación con monofocal: 7.9/10) y, como era de esperar, un efecto beneficioso más importante con respecto a la visión cercana (7.4/10 y 5.3/10). Leyland et al (13) por el contrario no encontraron diferencias en la satisfacción subjetiva general entre ambos grupos (mediana de satisfacción: 8/10). Cabe destacar en este apartado los estudios de Nijkamp et al. (19) y Nida Sen et al. (20) en la medida de calidad de visión a través de los cuestionarios validados VF-7, VF-14, VQOL (Vision related Quality Of Life) y el CCS (Cataract Symptom Score). Nijkamp et al. (19) concluyeron que de manera general la satisfacción del paciente no difería entre pacientes implantados con LIO monofocal de aquellos con LIO multifocal.

Deslumbramiento y percepción de halos

Casi todos los estudios que muestran resultados subjetivos describen un aumento en la incidencia de estos fenómenos visuales adversos tras el implante

de la LIO multifocal (tabla X). De todos los estudios en los que se separó el deslumbramiento de la percepción de halos (9, 11–13, 15–17, 20), el segundo fenómeno es el que se observa con mayor frecuencia.

Tabla X. Fenómenos adversos (glare y halos) indicados por los pacientes en los estudios analizados.

ESTUDIO	MEDIDA VALIDADA	RESULTADO	MULTIFOCAL	MONOFOCAL
Allen 1996	No, sin indicar método	Porcentaje con glare o halos	26%	13%
El-Maghraby 1992	Sin datos			
Javitt 2000	Si, cuestionario TyPE	Media de glare/halos 0–4 (0 = ninguno, 4 = extremo)	1.57	0.43
Percival 1992	No, sin indicar método	Porcentaje con glare o halos	12%	0%
Rossetti 1994	No, cuestionario estándar	Porcentaje con glare/halos	76%	41%
Steinert 1992	No, cuestionario estándar	Dificultad media con glare/halos 1–7 (1 = ninguna, 7 = alta)	2.21 (1.50)	2.04 (1.26)
Kamlesh 2001	No, cuestionario estándar	Problema en la oscuridad con glare/halos	60%	35%
Leyland 2002	Si, cuestionario TyPE	Media de glare/halos 0–4 (0 = ninguno, 4 = extremo)	1 (0–4)	0 (0–2)
Nijkamp 2004	Si, cuestionarios VF-14, VQOL y CSS	Sin especificar		
Nida Sen 2004	Si, cuestionario VF-7	Porcentaje con glare/halos	83%/69%	73%/38%

El cuestionario validado TyPE cuantifica el grado de molestia a causa de «deslumbramiento, percepción de halos y aureolas alrededor de las luces» de 0 a 4, donde «ninguna» equivale a 0, «mínima» equivale a 1, «moderada» equivale a 2, «considerable» equivale a 3 y «extrema» equivale a 4. Las puntuaciones promedio obtenidas por Javitt et al. (11, 12) fueron de 1.57 para la LIO multifocal y de 0.43 para la LIO monofocal. Leyland et al. (13) mostraron que la mediana de puntuación para el mismo resultado fue de 1 para la LIO multifocal y de 0 para la monofocal. Nida Sen et al. (20) mediante el VF-7 mostraron que los pacientes implantados con LIOs multifocales presentaban un mayor aumento de la percepción de halos.

Dependencia de las gafas

En todos los estudios, la mayoría de los pacientes implantados con LIO multifocal utilizaba gafas para determinadas tareas. Se encontró una gran variabilidad de resultados en relación a la independencia de las gafas, desde un 26% (10) hasta un 47% (17) en pacientes con LIO multifocal y desde un 1%

(15) hasta un 11% (10) en pacientes con LIO monofocal. De manera general y considerando todos los estudios, la independencia total del uso de las gafas se consigue con mayor frecuencia en pacientes implantados con LIOs multifocales que en aquellos implantados con LIOs monofocales.

9. VALORACIÓN Y CONSIDERACIONES CLÍNICAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS

A la hora de hacer una comparación y valoración de los resultados obtenidos hay que tener en consideración las especificidades de cada estudio. Por ejemplo, seis de los diez estudios incluidos examinaron pacientes con cirugía sólo en uno de los ojos. Los estudios realizados sobre pacientes con cirugía unilateral permiten la medida de resultados monoculares como la AV; sin embargo, son de uso limitado cuando se intenta medir el efecto de las LIOs multifocales sobre la calidad de vida, especialmente si el otro ojo tiene una buena visión. Steinert et al. (10) y Rossetti et al. (17) en sus estudios indicaron que el otro ojo tenía buena visión, Percival et al. (9) indicaron que el otro ojo tenía cataratas, mientras que El-Maghraby et al. (14), Allen et al. (15) y Kamlesh et al. (16) no realizaron observaciones sobre el estado del otro ojo. Las comparaciones, por tanto, en estos términos han de ser cautelosas.

Hay que considerar que a pesar de que en los resultados mostrados no se haya indicado el tipo de LIO multifocal, todas las LIOs multifocales se basan en el mismo principio: visión simultánea proporcionada bien por una óptica difractiva bien por una óptica refractiva. En este sentido, Holladay et al. (20) encontraron propiedades ópticas muy similares para diferentes LIOs multifocales evaluadas utilizadas en algunos de los estudios aquí examinados (ejemplo: LIO refractiva Array y LIO difractiva de 3M). Obviamente, los diseños y principios ópticos pueden hacer variar los resultados visuales tras el implante de las diferentes LIOs, pero la comparativa entre LIOs multifocales no es ahora nuestro objetivo, sino la valoración de éstas frente a las LIOs monofocales.

Si llevamos a cabo una valoración de los resultados mostrados en el apartado anterior podemos indicar que no se observan diferencias entre el grupo de LIO multifocal y el de LIO monofocal con respecto a la AV de lejos con o sin corrección. La profundidad de campo mejoró con la LIO multifocal en comparación con la LIO monofocal. La AV de cerca sin corrección es fundamental para la evaluación de la eficacia de la multifocalidad. Como puede observarse en la tabla V, las distancias de lectura entre estudios difieren y, en la mayoría de los estudios, no queda claro si el tamaño de letra que se indica como leído ha sido corregido para la distancia de lectura a fin de permitir el cálculo de la AV de cerca. Sólo Javitt et al. (11, 12) y Leyland et al. (13) presentan in-

formación explícita sobre la AV de cerca. Javitt et al. (11, 12) encontraron una mejoría en la AV de cerca con la LIO multifocal (0.11 ± 0.14 versus 0.30 ± 0.22 logMAR), mientras que Leyland et al. (13) no encontraron diferencias (0.44 ± 0.18 versus 0.43 ± 0.16 logMAR). Otro de los problemas que nos encontramos a la hora de valorar los resultados es el uso de las tablas de Jaeger. Éstas no están estandarizadas entre fabricantes, por lo que no puede suponerse que J3 en un estudio equivalga a J3 en otro estudio (21). A pesar de estas salvedades, es probable que la visión de cerca sin corrección mejore con el uso de una LIO multifocal. Sin embargo, es importante recordar que la agudeza de cerca con LIO monofocal puede restablecerse mediante el uso de una prescripción para cerca.

La SC fue inferior en los pacientes con implante de LIO multifocal. No obstante, las diferencias fueron menores de lo esperado, debido a la división de luz entre el foco de lejos y de cerca; pudiendo ser consecuencia de una adaptación visual (22). Los resultados subjetivos son fundamentales para la evaluación de las LIO multifocales pero, al igual que para la visión de cerca, las medidas presentaron defectos en la mayoría de los estudios. El uso o no de un sistema validado, tal y como se ha comentado anteriormente, dificulta la valoración de los resultados. Los cuatro estudios que utilizaron una medida validada (10–12, 19, 20) difirieron levemente: Javitt et al. (10, 11) y Nijkamp et al. (19) encontraron un aumento pequeño pero estadísticamente significativo en la satisfacción visual general con el uso de la LIO multifocal, y un efecto más importante con respecto a la visión de cerca. Leyland et al. (12) no encontraron diferencias en la satisfacción general (mediana para ambos grupos: 8/10) y observaron un ligero aumento en la satisfacción con la visión de cerca sin corrección (mediana: 5/10 con la LIO monofocal versus 7/10 con la multifocal). Nida Sen et al. (20) mostraron que el cambio en la calidad de vida postoperatorio era significativo pero idéntico entre ambos tipos de implantes. Los fenómenos visuales subjetivos adversos, en particular la presencia de halos, demostraron una mayor prevalencia y más molestias en los pacientes con LIO multifocal. La falta de una disminución consistente en la satisfacción mostrada por estos pacientes, a pesar de la prevalencia de estos fenómenos, podría interpretarse como una prueba de que éstos no los perciben como graves. En relación a la dependencia del uso de gafas, hay mayores probabilidades de lograr la independencia con el uso de LIO multifocales que con las LIO monofocales. Sin embargo, en ningún estudio más de la mitad de los participantes logró la independencia de las gafas.

10. CONCLUSIONES

Mediante la valoración de los resultados obtenidos en los estudios comentados antes comentados, podemos concluir que el uso de LIOs intraoculares

multifocales mejora la visión de cerca, sin causar efectos adversos sobre la visión de lejos. La probabilidad de alcanzar la independencia de la gafas es mucho mayor con el uso de estas LIOs en comparación con el implante monofocal. Si la mejor AV obtenida en visión de cerca sin corrección y la reducción de dependencia en el uso de las gafas son lo suficientemente importantes como para superar la disminución en la SC y la percepción de halos es una cuestión que debe ser resuelta por cada paciente. Es probable que para un paciente la elección final dependa de su motivación de no usar gafas, guiada por expectativas realistas respecto de la probabilidad de lograr este objetivo y la comprensión de los compromisos involucrados.

Los efectos ópticos y visuales generales de las LIOs multifocales son en la actualidad conocidos (23), pero varían en función de su diseño. Las nuevas LIOs que se encuentran en el mercado presentan diseños innovadores y los resultados clínicos han de ser también valorados. Tanto con las nuevas LIOs multifocales, ya sean refractivas, difractivas, híbridas o acomodativas, así como en otras soluciones quirúrgicas de la presbicia, el uso de medidas estándar de visión así como de tests reconocidos es imperativo para continuar con la búsqueda de alternativas para lograr la independencia de las gafas en visión próxima.

REFERENCIAS

1. LABORATORIOS ALCON: Comunicación personal. *XXI Congreso SECOIR*. Oviedo, 2006.
2. JAVITT, J.C.; WANG, F.; TRENTACOST, D.J.; ROWE, M.; TARANTINO, N.: «Outcomes of cataract extraction with multifocal intraocular lens implantation: functional status and quality of life». *Ophthalmology* 104:589-99. 1997.
3. HOLLADAY, J.T.; VAN DIJK, H.; LANG, A.; al.: «Optical performance of multifocal intraocular lenses». *J Cataract Refract Surg*, 16:413-22. 1990.
4. LANG, A.; PORTNEY, V.: «Interpreting multifocal intraocular lens modulation transfer functions». *J Cataract Refract Surg*, 19:505-12. 1993.
5. GIMBEL, H.V.; SANDERS, D.R.; RAANAN, M.G.: «Visual and refractive results of multifocal intraocular lenses». *Ophthalmology*, 98:881-7. 1991.
6. KNORZ, M.C.: «Results of a European multicenter study of the True Vista bifocal intraocular lens». *J Cataract Refract Surg*, 19:626-34. 1993.
7. LINDSTROM, R.L.: «Food and Drug Administration Study update. One-year results from 671 patients with the 3M multifocal intraocular lens». *Ophthalmology*, 100:91-7. 1993.
8. STEINERT, R.F.; AKER, B.L.; TRENTACOST, D.J.; SMITH, P.J.; TARANTINO, N.: «A prospective comparative study of the AMO ARRAY zonal-progressive multifocal silicone intraocular lens and a monofocal intraocular lens». *Ophthalmology*, 106:1243-55. 1999.

9. PERCIVAL, S.P.; SETTY, S.S.: «Prospectively randomized trial comparing the pseudoaccommodation of the AMO ARRAY multifocal lens and a monofocal lens». *J Cataract Refract Surg*, 19:26–31. 1993.
10. STEINERT, R.F.; POST, C.T. Jr.; BRINT, S.F.; et al.: «A prospective, randomized, double-masked comparison of a zonal-progressive multifocal intraocular lens and a monofocal intraocular lens». *Ophthalmology*, 99:853–61. 1992.
11. JAVITT, J.; BRAUWEILER, H.P.; JACOBI, K.W.; et al.: «Cataract extraction with multifocal intraocular lens implantation: Clinical functional, and quality-of-life outcomes: Multicenter clinical trial in Germany and Austria». *J Cataract Refract Surg*, 26:1356–66. 2000.
12. JAVITT, J.; STEINERT, R.: «Cataract extraction with multifocal intraocular lens implantation. A multinational clinical trial evaluating clinical, functional, and quality-of-life outcomes». *Ophthalmology*, 107:2040–2048. 2000.
13. LEYLAND, M.; LANGAN, L.; GOOLFEE, F.; LEE, N.; BLOOM, P.: «Prospective randomised double-masked trial of bilateral multifocal, bifocal or monofocal intraocular lenses». *Eye*, 16:481–490. 2002.
14. EL MAGHRABY, A.; MARZOUKY, A.; GAZAYERLI, E.; VAN DER KARR, M.; DELUCA, M.: «Multifocal versus monofocal intraocular lenses. Visual and refractive comparisons». *J Cataract Refract Surg*, 18:147–52. 1992.
15. ALLEN, E.D.; BURTON, R.L.; WEBBER, S.K.; et al.: «Comparison of a diffractive bifocal and a monofocal intraocular lens». *J Cataract Refract Surg*, 22:446–51. 1996.
16. KAMLESH, M.; DADEYA, S.; KAUSHIK, S.: «Contrast sensitivity and depth of focus with aspheric multifocal versus conventional monofocal intraocular lens». *Can J Ophthalmol*, 36:197–201. 2001.
17. ROSSETTI, L.; CARRARO, F.; ROVATI, M.; ORZALESI, N.: «Performance of diffractive multifocal intraocular lenses in extracapsular cataract surgery». *J Cataract Refract Surg*, 20:124–8. 1994.
19. NIJKAMP, M.D.; DOLDERS, M.G.T.; DE BRABANDER, J.; et al.: «Effectiveness of multifocal intraocular lenses to correct presbyopia after cataract surgery». *Ophthalmology*, 111:1832–1839. 2004.
20. NIDA SEN, H.; SARIKKOLA, A.; UUSITALO, R.; LAATIKAINEN, L.: «Quality of vision after AMO Array multifocal intraocular lens implantation». *J Cataract Refract Surg*, 30:2483–2493. 2004.
20. HOLLADAY, J.T.; VAN DIJK, H.; LANG, A.; et al.: «Optical performance of multifocal intraocular lenses». *J Cataract Refract Surg*, 16:413–22. 1990.
21. BAILEY, I.: «Specification of near point performance». *Optometric Monthly*, 69:134–137. 1978.
22. MONTÉS-MICÓ, R.; ALIÓ, J.L.: «Distance and near contrast sensitivity function after multifocal intraocular lens implantation». *J Cataract Refract Surg*, 29:703–11. 2003.
23. MONTÉS-MICÓ, R.; ESPAÑA, E.; BUENO, I.; CHARMAN, W.N.; MENEZO, J.L.: «Visual performance of multifocal intraocular lenses: mesopic contrast sensitivity under distance and near conditions». *Ophthalmology*, 111:85–96. 2004.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 3 DE MARZO DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

PROPUESTA DE APLICACIÓN DE LOS
NUEVOS TÉRMINOS DE ACCESIBILIDAD (A)
E INACCESIBILIDAD (I) EN LA ESTADIFICACIÓN
CLÁSICA Y RECONOCIDA TNM Y EN LA
QUE DENOMINAMOS G(N): TNM(*)...

POR EL
DR. D. FRANCISCO HERNÁNDEZ ALTEMIR
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE



Dr. D. Francisco Hernández Altemir.

Con la colaboración de:

Profesora Dra. Doña Sofía Hernández Montero

Doctora en Medicina y Cirugía. Licenciada en Odontología.
Médico Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial.

Profesora Dra. Doña Elena Hernández Montero

Doctora en Medicina y Cirugía. Médico Especialista en Otorrinolaringología.

Profesora Doña Susana Hernández Montero

Licenciada en Medicina y Cirugía. Licenciada en Odontología.

PROPUESTA DE APLICACIÓN DE LOS NUEVOS TÉRMINOS DE ACCESIBILIDAD (A) E INACCESIBILIDAD (I) EN LA ESTADIFICACIÓN CLÁSICA Y RECONOCIDA TNM Y EN LA QUE DENOMINAMOS G(N): TNM(*)...

INTRODUCCIÓN

No vamos a descubrir ahora la importancia que han tenido y tienen en el estudio y tratamiento de los tumores del territorio Oral y Maxilofacial y del resto de la economía, los parámetros que encierran estas siglas TNM. Pero sí puede suponer un atrevimiento por nuestra parte, cuando como ahora, intentamos aportar algo quizás novedoso en la estadificación, pensando que en este mundo, casi todo es susceptible de mejora. Por ello, y no es la primera vez, nos hemos aventurado a introducir algún detalle novedoso, que puede hacer todavía más útil y práctico su uso, en un momento en el que la oncología en general, se gestiona habitualmente en los Comités Especializados por Áreas de los Tumores, donde llegar a conclusiones terapéuticas consensuadas no siempre es fácil, hasta tal punto que alguna vez hemos dicho, que tal como van las cosas, los Comités de Tumores van a requerir del apoyo computarizado para la toma de decisiones, al introducirse cada día más especialidades, agentes y datos. Si las cosas siguen así, iremos a verdaderos comités robotizados, similares a lo que está ocurriendo con la cirugía mínimamente invasiva, con el empleo antes impensable, de la robótica multidisciplinar.

Aunque la clasificación TNM ha ido evolucionando moderadamente en el transcurso de los años, más lo han hecho las capacidades quirúrgicas obligadas, agresivas y mutilantes, sobre todo después de intentos primarios conservadores de órganos y tejidos fundamentalmente post quimiorradioterápicos, y, que precisan, como no puede ser de otra manera, de *microcirugías reconstructivas radicales*, **para paliar los efectos quirúrgicos** de las sobredimensionadas cirugías de rescate, que disminuyen por ello el número de casos «irresecables» y pese a todo, **de beneficios inciertos en el tiempo, en acciones tan en el límite para pacientes y cirujanos, como sucede en el ambiente de cabeza y cuello donde nos desenvolvemos**. Es también por ello, que creemos que la TNM debe revitalizarse y ser una clasificación más di-

námica en la que se refleje la actualidad e incluso el futuro y se reconsidere con más atención el concepto denostado del término radical, un tanto desacreditado desde no hace pocos años y que si no se protege, puede desaparecer ante la «oncología light».

MATERIAL Y MÉTODO

Nuestra experiencia y de otros en el estudio y tratamiento de los tumores del territorio de cabeza y cuello (1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 16), en Hospitales y Servicios del máximo rango y habiendo sido incluso, promotores de alguno de los Comités de Tumores en esos Centros, donde hemos colaborado en el tratamiento multidisciplinar de los pacientes oncológicos durante no pocos años, nos permite ahora, en un momento reflexivo, ver qué podríamos aportar, no sólo para agilizar los debates de los aludidos Comités, sino también para sintetizar con nuestras propuestas Clasificadorias específicas (13, 14) y Colegiadamente, lo que cada especialista cree que sería su concreta determinación terapéutica para cada caso y así reunir las «sugerencias TNM» de cada uno de ellos, para el caso clínico concreto, y de esta manera, casi sin quererlo, se entraría con más celeridad al Esquema terapéutico más indicado, sea el Quirúrgico, el Radioterápico o el susceptible de procedimientos Quimioterápicos o Combinados, simultáneos o no (7), sin que esto quiera decir, que no puedan participar más de una o todas las especialidades implicadas e incluso agentes asociados de la «asamblea», para si así fuera, ordenarlas con más facilidad en su aplicación, *teniendo siempre en cuenta que el protagonista debe ser el paciente concreto, presente a ser posible en su momento en el Comité y con sus circunstancias.*

No necesitamos ningún material ni medio extraordinario o sofisticado, sólo incluir entre los sufijos correspondientes a la nomenclatura TNM (5), dos sufijos más, no coincidentes, a cada uno de los correspondientes a cada letra TNM, y estos sufijos los hemos denominado **(a)** e **(i)** con minúsculas y entre paréntesis. El primero es sinónimo de Accesibilidad y el segundo de Inaccesibilidad, y eso sí, cada especialista se inclinaría a uno u otro según sus conocimientos, capacidades y habilidades médico-quirúrgicas (13,14).

Sin demora, dejar claro que accesibilidad (a) significa que el tumor es susceptible por los diferentes condicionamientos clínico-patológicos de un determinado abordaje, **con miras de radicalidad**, sea quirúrgica, radioterápica y/o quimioterápica, etc., y al revés, esto es inaccesibilidad (i), cuando esta capacidad de abordaje con fines radicales, no es claramente presumible. Para el cirujano, el primer término (a) también le habla implícitamente de reconstrucción y en este punto incluso es necesario matizar, que la práctica material de la biop-

sia diagnóstica en, patología sospechosa de tumor maligno del territorio de cabeza y cuello le correspondería hacerla, preferentemente, al cirujano especialista que va a realizar presumiblemente el tratamiento quirúrgico con intentos radicales. Manifestar, ya desde el principio, que no necesariamente accesibilidad, inaccesibilidad, radicalidad, arradicalidad, van aparejados con curabilidad o incurabilidad; la clínica de todos los días así lo demuestra, y pacientes que se consideraban se apartaban de los parámetros curativos, y viceversa, sobreviven, con las distintas terapéuticas a su enfermedad y otros con aparente mejor situación no les sucede lo mismo. Sin olvidar claro, que el diagnóstico precoz apoyado en la correcta biopsia y de su exquisito y cada vez más complejo estudio anatomopatológico, con la indicación terapéutica más individual (12), son los factores más determinantes de radicalidad curativa.

Esto es así porque desde el primer momento ya debe estar implicado, si tienen esa sensibilidad exquisita que se les debe exigir a todos los especializados del mismo ambiente *y que queremos subrayar*, por si algunos no lo hubieran sentido, pensado o imaginado y que además, les obliga también científica y terapéuticamente sobre, primero, la difícil indicación del acto biopsico, para el no habituado (no es lo mismo hacer una biopsia de tanto en tanto) y de dónde y cómo se la debe tomar, lo que no siempre es fácil y todo, para que no puedan romperse de ninguna de las maneras o por diferentes intereses no puramente oncológicos y si más bien coyunturales las líneas, modos y en definitiva el diseño de un acto quirúrgico de tanta repercusión que ya empieza incluso antes del gesto biopsico, que puede a ultranza comprometer la radicalidad del procedimiento quirúrgico principal, con lo que puede significar incluso para la supervivencia del paciente (al haberse podido desdibujar la extensión tumoral primigenia) e incluso para el acto reconstructivo que también debe ser lo más radical posible, para devolver de la mejor de las maneras las funciones comprometidas por la exéresis (¿no estaremos formando «biopsiadores»?).

También el resto de especialistas con responsabilidades oncológicas habituales de los Comités, fundamentalmente radioterapeutas y oncólogos médicos, etc., (a) accesibilidad quirúrgica les debe hacer pensar que la actitud de los cirujanos oncólogos para el caso determinado de que se trata es el de ser lo más conservadoramente radicales.

Nos atreveríamos a decir pues, que la decisión para la realización o no, de una determinación cruenta como es la biopsia o incluso una citología por punción, se debe basar en una sólida experiencia clínica y elevados conocimientos médico-quirúrgicos, que nos capaciten verdaderamente, primero para su indicación cierta y en el momento adecuado, para así, acercarnos lo más traumáticamente posible a un diagnóstico de confirmación clínica y con ello, consecuentemente al correcto tratamiento, de una patología multivalente cómo la

del territorio oral y maxilofacial. Sólo así, se puede avalar que en caso de patologías oncológicas no se está actuando arbitrariamente, dado que el daño al paciente puede ser irreversible y además, se pueden evitar biopsias y/o punciones innecesarias.

El tamaño del tumor primitivo, no significa que entre en los márgenes de accesibilidad o inaccesibilidad para las intenciones de radicalidad que nos ocupan y haga que tumores muy pequeños en encrucijadas anatómicas complejas, pueden ser inaccesibles para su erradicación cierta en un tratamiento primario. Otros de gran volumen, pueden por el contrario ser accesibles con intencionalidad desde el primer momento, radical o de paliación.

El cirujano por sus capacidades, determinará pues preferentemente, si está en sus manos el intento ablativo total, de la misma manera el radioterapeuta, con sus técnicas ionizantes puede ofrecer lo mismo y el quimioterapeuta, si efectivamente dispone de medicaciones efectivas solas o combinadas o asociadas a otras disciplinas, que puedan ofrecer también posibilidades de erradicación con intenciones claras de radicalidad para valorar cómo curativas, al menos cinco años después de su aplicación, como se hace en cirugía oncológica.

Como la letra, como se decía antes, con sangre entra, según un dicho popular, vamos a poner algunos pocos ejemplos clínicos, pues para muestra vale un botón y el que hace uno, hace ciento.

Si tenemos por ejemplo, un tumor de estirpe epitelial de hemilengua izquierda (Fig. a1) definido genéricamente por las siglas clásicas T3 N3 M0 en el momento de presentación en el Comité, con nuestra metodología, cada especialista, deberá con los datos que aporta el dictante, añadir a continuación de los sufijos 3, 3, el (a) ó el (i), y así puede ocurrir, que los Cirujanos decidan que el caso es un T3(a) N3(a) M0, los Radioterapeutas, que para ellos es un T3(i) N3(i) M0 y que para los Oncólogos médicos se trataría de un T3(i) N3(i) M0. La decisión terapéutica parece claro se le debe otorgar al que cree estar en las mejores condiciones de llevar un primer intento de radicalidad, en este caso el procedimiento sería quirúrgico, ya que son los cirujanos los que ofrecen desde el principio más posibilidades exeréticas totales con menos daños colaterales. Nuestra propuesta concreta como cirujanos, para la denominación TNM de este caso clínico fue T3(a) N3(a) M0. No podemos entrar en consideraciones puntuales que por problemas clínicos subyacentes e incluso sociales hagan inadecuada la opción elegida, lo que obligará entonces a reconsiderar el caso.

También M1, puede y debe acoger el sufijo (a) o (i), como antes apuntábamos. Un M0 no puede aceptarlo por razones obvias ni (a), ni (i), al no existir tumor metastático.

Figura a1. Carcinoma epidermoide de hemilengua izquierda.



- Clasificación tradicional TNM: T3 N3 M0
- Nuestra primera propuesta como cirujanos: T3(a) N3(a) M0
- Nuestra segunda propuesta, también como cirujanos con la fórmula G(n): TNM(*)... desarrollada sería: G (3) *Carcinomaepidermoide indiferenciado grado tres: T3(a) hemilengua izquierda* N3(a) cervical izquierdo M0 Etapa III....

Un segundo caso (Fig. b1 y siguientes), expuesto de forma más amplia, corresponde a un Carcinoma primitivo de mama, que metastatiza en región mandibulotemporal izquierda y calotacraneal (11). Parece que estaría contemplado con bastante aproximación para decisión terapéutica según TNM tradicional, como un T4 N3 M1, que con nuestra propuesta como cirujanos, sería un, **T4(i) N3(i) M1(i)**, supeditado a que radioterapeutas y oncólogos clínicos nos soliciten actividad quirúrgica en momentos puntuales, si es que pueden pensar en la ayuda determinante de la cirugía en algunos de los campos tumorales de la paciente afectada.

Otra propuesta «clasificatoria» más atrevida y derivada de la expresada antes, también para la estadificación de tumores fundamentalmente malignos, sin olvidar los de estirpe menos agresiva, tanto local como desde el punto de vista general o sistémico del individuo a nivel humano, como animal, descritos hasta la fecha en la literatura médica e incluso veterinaria y/o de las ciencias de la biología en general y que queremos dejar constatada, sintetizada y preparada para nuevas modificaciones que puedan surgir a medida que los conocimientos lo aconsejen y de previsible ayuda incluso a una futura oncología computarizada, sería la que sigue:

Figura b1 y sigs. Maloclusión de origen oncológico condilar. Primario Ca. mama. Metastasis condilar izquierda.

H. Clínica: Paciente intervenida de Ca. ductal (infiltrante de mama, estadio IV con metástasis óseas y amplia afectación ósea.

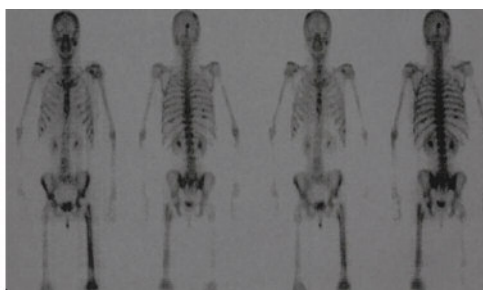


Izquierda: Visión clínica oral.

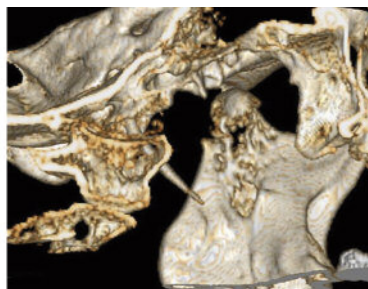
Derecha: Visión condilar afecta, en OPG.



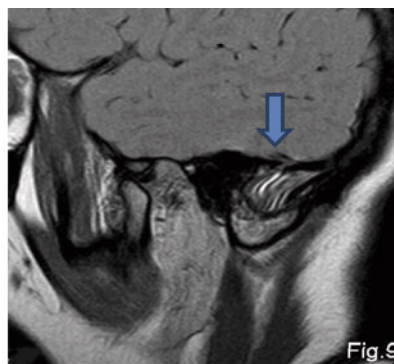
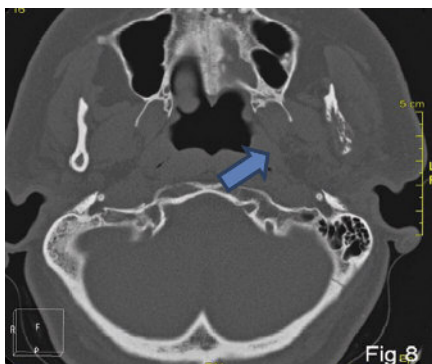
CT-ATM: Fractura patológica del cóndilo mandibular izquierdo sugestivo de metástasis ósea sin evidencia de afectación del compartimento masticador.



Medicina Nuclear: Progresión de la afectación ósea (evidente captación del radiotrazador en región temporal izda).



Reconstrucción 3D de CT-ATM: Fractura patológica del cóndilo mandibular izquierdo sugestivo de metástasis ósea.



Izquierda. CT-Base de cráneo: Lesiones osteolíticas occipitales, pared de la fosa media izda. y cóndilo mandibular izdo. sugestivas de metástasis.

Derecha. MR-ATM: Fractura luxación de ATM izda. Metástasis óseas en región anterior de la fosa temporal y cóndilo mandibular con signos de infiltración de las inserciones musculares del masetero y pterigoideos.

G(n): TNM (*)...

(La fórmula permite también, añadir a continuación de la descripción que hayamos hecho a partir de M, de los cinco posibles -0, I, II, III, IV- la Etapa o Estadío para cada proceso tumoral) (*) ...y cuantos parámetros se considere, marcadores, etc., y/o, los que puedan aparecer en el futuro.

Donde **G** sería junto con el apoyo de **(n)** y **los dos puntos**, el soporte del nombre genérico de todo tipo de tumor o similar y aparecería en (n) con (x, 1, 2, 3, 4) para cada uno de los grados descritos hasta la actualidad y que a su vez pueden verse enriquecidos seguidamente por la localización del tumor primitivo también al pie de **G(n)**; y ya el TNM con sus sufijos (a) o (i) y por úl-

timo (*) que actuaría como valiosísimo cajón de sastre encargado de acoger marcadores, datos genéticos, etc.. En nuestros dos ejemplos clínicos se trataba de Carcinomas indiferenciados de grado (3) con la posibilidad de irse ampliando a medida que se vayan aportando nuevas gradientes con su número correspondiente, de tal forma que refiriéndonos al caso clínico del carcinomaepidermoide de lengua arriba expresado (Fig. 1), se podía representar con la sintetizada fórmula **G(n):TNM (*)...** y desarrollada así:

G (3) carcinomaepidermoide indiferenciado grado tres: T3 (a) hemilengua izquierda N3(a) cervical izquierdo M0 (*) Etapa III.....

El sufijo 3 de G correspondería insistiendo, pues, a un carcinoma indiferenciado (grado 3), al que sigue T3 con su localización anatómica precisa N y M pueden y deben adornarse de la misma manera con la localización(es) específica(s) de las adenopatías y o metástasis, poniendo su denominación inmediatamente después de N y M (en M, si procede), eso sí, siempre en letra minúscula, con y donde al igual que T (a) e (i), tendrían si es el caso, su lugar y así en el ejemplo que nos está sirviendo de manera definitiva por ahora, quedaría sintetizada la estadificación concreta de este tumor así:

G(3) *Carcinomaepidermoide indiferenciado grado tres: T3(a) hemilengua izquierda N3(a) cervical izquierdo M0 (*) Etapa III...*

En el interior del paréntesis adherido a G(n) de la fórmula general a la que nos referimos, cabe sustituir (n) pues, por x, 1, 2, 3, 4, según el grado histológico del tumor (diferenciación) que nos envíe nuestro anatomopatólogo y que de tanto valor clínico, diagnóstico, pronóstico y terapéutico, nos alerta.

La fórmula está abierta insistimos a añadir en (*) la Etapa o estadio al caso que nos sirve de ejemplo y de la forma más breve y contundente seguida de características de tipo inmunohistológico (linfocitos en sangre periférica, subpoblaciones linfocíticas, etc.), marcadores, contenido de ADN celular, factores celulares y moleculares (tan actuales), factores pronósticos relacionados con el tratamiento, etc.

Para afianzar más nuestra última propuesta, vamos de la misma manera, a sintetizar el segundo caso que presentábamos más arriba, el del carcinoma de mama, con arreglo a este proyecto **G(n):TNM (*)...** de tal manera que si recordamos, su estadificación quirúrgica era entonces: **T4(i) N3(i) M1(i)**, ahora quedaría así:

G(3) *Carcinoma indiferenciado grado tres: T4(i) mama (no se especificaba lado) N3(i) cervical izquierdo M1(i) mandibulotemporal izquierdo y craneal (*) Etapa IV, sin más añadidos, por falta de otros parámetros conocidos como a los que nos referíamos más arriba.*

Personalmente incluir en la ayuda para la definición del caso clínico una de las dos propuestas de estadificación que proponemos en nuestro trabajo, quizás dejando la fórmula más completa para los más complejos, ya que intentamos beneficios de índole fundamentalmente práctico y para consenso, entre otros que hemos apuntado.

La inclusión del factor «Etapa o Estadio», creemos aporta gran interés inmediato, en el proceso de discusión y decisiones del caso clínico del que se trate y para aspectos más distantes y ya más íntimos de cada caso por el especialista(s) más responsable(s) que se determine por el Comité, que no deberá obviar claro, aspectos terapéuticos sutiles y también para acumular datos clínicos, histopatológicos y/o de biomarcadores, estadísticos, etc., aunque tampoco se puede olvidar claro la decisión colegiada del Comité para esos extremos.

Como cabe pensar (a) e (i) pueden «desplazarse accidentalmente en la escritura de las fórmulas o «coincidir» con iniciales de palabras de localización del tumor, adenopatías y metástasis ya contempladas en la nomenclatura clásica TNM y por ser esto de gran significado terapéutico, etc., es por lo que se deben resguardar y/o proteger, entre paréntesis para evitar errores, que pueden ser muy importantes.

Que nuestras fórmulas no acaban con los problemas de pauta terapéutica, ni secuencia de especialidades con intenciones de la máxima radicalidad en el planteamiento del tratamiento colegiado de los pacientes oncológicos, es evidente, pero sí, que quizás pueda llevar a un principio de entendimiento y a no empezar, como puede suceder, la casa, por el tejado.

Es fácil de percibir que nuestras propuestas, no rompen con el pasado (TNM), para nada, considerándolas eso sí, fáciles de aplicar e intentan adornar las tradicionales siglas con aportaciones condensadas, no sólo puramente médicas, sino incluso «humanas» (esto es, por sumarse más datos del paciente) que requerirán de entrenamiento, control y seguimiento escrito para cada caso y el conjunto, valorando de su utilidad, fundamentalmente primero dentro de las Consultas, tanto de los Oncólogos quirúrgicos, de la de los Radioterapeutas, como de los Clínicos y que para que cuando los mismos lleguen a debate a los Comités de Tumores, etc., se empiecen estos, con propuestas *fundamentadas y escritas* por parte del que comienza la presentación del caso clínico en su inicio y para controles posteriores. En nuestra práctica lo estamos introduciendo.

El lector deberá recordar y/o tener presente, para no hacer farragosa y repetitiva nuestra publicación, las tan reconocidas, sistematizadas y claras normas sobre estadificación (6) del **Instituto Nacional del Cáncer** y si lo creé oportuno, incorporar nuestras esperamos prudentes propuestas a las mismas. No obstante no dejaremos de reseñar los tres o cuatro apartados más sobre-

salientes sobre el sistema TNM, que con nuestras propuestas no sólo creemos que seguirá no sólo vigente, sino incluso, más reforzado como decíamos y todo ello también para facilitar la lectura de este artículo y sus propuestas.

Tumor primario (T)

- TX.....El tumor primario no puede ser evaluado
- T0No hay evidencia de tumor primario
- Tis.....Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)
- T1, T2, T3, T4 ..Tamaño y extensión del tumor primario

Ganglios Linfáticos Regionales

- NX.....No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer en los ganglios linfáticos)
- N1, N2, N3Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación)

Metástasis distante (M)

- MXNo es posible evaluar una metástasis distante
- M0.....No existe metástasis distante (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo)
- M1.....Metástasis distante (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo)

Etapas o estadio. Definición

- Etapas 0Carcinoma in situ (cáncer inicial que está presente sólo en la capa de células en donde empezó)
- Etapas I, II y III ..Los números más altos indican enfermedad más extensa: tamaño mayor del tumor y/o diseminación del cáncer a ganglios linfáticos vecinos y/o a órganos adyacentes al tumor primario
- Etapas IVEl cáncer se ha diseminado a otro órgano

De forma textual: Muchos registros del cáncer, como el **Surveillance, Epidemiology, and EndResultsProgram (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer**, usan una estadificación concisa. Este sistema se usa para todo tipo de cáncer. Agrupa los casos de cáncer en cinco categorías principales:

- In situ**es el cáncer que empieza y que está presente sólo en la capa de células donde empezó.
- Localizado**es el cáncer que se limita al órgano en donde empezó, sin evidencia de diseminación.
- Regional**es el cáncer que se ha diseminado más allá del sitio original (primario) a ganglios linfáticos o a órganos y tejidos.
- Distante**es el cáncer que se ha diseminado desde el sitio primario a órganos distantes o a ganglios linfáticos distantes.
- Desconocido** ..se usa para describir casos para los que no hay información suficiente que indique una etapa o estadio.

Otra Descripción del TNM

Estadíaje N para carcinomas de cabeza y cuello excepto glándula tiroideas y rinofaringe:

- NX:** No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
- N0:** No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
- N1:** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su mayor dimensión.
- N2:** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión, o en ganglios linfáticos TNM / Otras clasificaciones tumorales ipsilaterales múltiples, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión.
- N2a:** Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión.
- N2b:** Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión.
- N2c:** Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión.
- N3:** Metástasis en un ganglio linfático más de 6 cm en su mayor dimensión.

TNM / Otras clasificaciones tumorales

Descripción del TNM

Cáncer de orofaringe

- T1:** Tumor de 2 cm o menos en dimensión mayor.
- T2:** Tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm en dimensión mayor.
- T3:** Tumor de más de 4 cm en dimensión mayor.
- T4:** Tumor invade estructuras adyacentes (p. ej., músculo(s) pterigoides, mandíbula, paladar duro, músculo profundo [extrínseco] de la lengua, laringe).

Nuestras propuestas (a) e (i) protegidas de paréntesis y por unidades, G(n): e (*)... no determinan coincidencias indeseables con las que se emplean en las clasificaciones clásicas: AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (Unión Internacional Contra el Cancer) entre otras.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Hasta que las Organizaciones Sanitarias, Sociedades Médicas y similares, tanto nacionales como internacionales implicadas en el tipo de patología que estamos tratando, no definan con más precisión todos los parámetros implicados en la definición tumoral, nuestra propuesta más desarrollada G(n): T(a)(i)N(a)(i)M(a)(i)(*)..., deberá obviar este «inconveniente», introduciendo en el contenido de G(n): de la propuesta G(n):T(a)(i)N(a)(i)M(a)(i)(*)..., la definición histopatológica, gradientes, etc., que nuestros anatomopatólogos, bioquímicos, genetistas, etc., nos hayan podido remitir en nuestra práctica, del examen de la biopsia previa del tumor sospechoso o del tejido obtenido, de la extirpación del mismo, si aquella no hubiera sido posible y de otros, con lo cual se pueden cubrir ya todos los aspectos que hemos venido apuntando en los dos tipos de formulaciones que hemos tratado.

- **T(a) ó (i) N(a) ó (i) M0, si se confirma M1 (metástasis distante –el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo–), esta primera fórmula se reflejaría en esta última probabilidad como:**

T(a) ó (i) N(a) ó (i) M1(a) ó (i)

- **La segunda propuesta, quedaría representada de la siguiente manera: G: Genérico del tumor (grado):T (a) ó (i) N (a) ó (i) M0 (*)..., o bien,**

como por ahora posible otra opción, según lo aportado a lo largo del artículo de esta forma:

G: Genérico del tumor (Grado): T (a) ó (i) N (a) ó (i) M1 (a) ó (i) (*)...

Con nuestra propuesta de nuevos sufijos y de la consonante asociada **G(n):**, etc. a añadir a los tradicionales, que han venido acompañando a la clasificación TNM de forma clásica, hemos querido hacer pues, propuestas para lograr aunar precozmente los criterios individualizados de las distintas especialidades y avanzar en la determinación terapéutica final, con una postura desde el principio «definida», para así propiciar las deliberaciones clínicas, sabiendo la recomendación terapéutica inicial del ponente y en lo posible de cada una de las opciones en el momento, para llegar al deseado y no siempre fácil entendimiento de las partes y de la manera más temprana, racional y gráfica y pensando ya en la oncología computarizada como ayuda clínica, en un futuro inmediato.

Se entiende que todo esto es posible insistimos, si la presentación y el estudio preliminar del caso clínico del que se trate, es como no puede ser de otra manera, exquisita por los responsables primigenios del paciente en el Comité y por supuesto del ponente o portavoz del paciente, desvelando el contenido de una historia y exploración clínica general y especial detallada y de particularidades tan determinantes como, edad, sexo, hábitos, antecedentes e incluyendo los condicionamientos ambientales, humanos, sociales y familiares de cada individuo en estudio, que tanto cuentan hoy día en el ambiente oncológico.

Estamos planteando dos fórmulas más fuera de la TNM:

1. *La Fórmula Histórica del paciente:* **g** (género: masculino/femenino) **E** (edad) **T** (tabaco) **A** (alcohol) **O** (otros: radiaciones, hepatitis, sida, obesidad, diabetes, etc.)

Sintetizada: **g**(m/f) **E**(...) **t**(x o I II III IV p) **A**(x o I II III IV) **O**(.....).

2. *La Fórmula Evolutiva de la enfermedad oncológica*, quizás adecuándola por ahora individualmente a Cirujanos, Radioterapeutas y Oncólogos médicos: FI (fecha inicio tratamiento): T (estadio tumor) N (estadio ganglios) M (estadio metástasis) E (estado general paciente) FC (fecha control).

Sintetizada: FI(?):T(?XO1234) N(?XO123...) M(?XO1) E(?.....) FC(?). En FI: Se pueden incluir tratamientos paliativos, si es el caso.

No descartamos y/o animamos a sintetizar en Formulas «similares» el resto de las patologías cancerosas de órganos y sistemas e incluso de otras, como diabetes, sida, dengue (15), etc.

Dejar sentado, desde el principio que nuestras propuestas, no significan que hemos intentado desarrollar, **una nueva clasificación**, hemos pretendido y esperamos haberlo conseguido, el mantener, cómo no puede ser de otra manera, la que consideramos por ahora, histórica y científicamente insustituible TNM, **preparándola**, con nuestras propuestas, para que pueda **acoger en su seno**, los avances ya reconocidos y los que estén por venir y con el fin, de que todos, los que trabajan en oncología, se sientan integrados y reconocidos en la misma, **cómo siempre**. No significan las **propuestas**, un nuevo diseño TNM y de uso exclusivo de cirujanos, radioterapeutas, clínicos, es además, para veterinarios, histopatólogos, genetistas, bioquímicos moleculares, farmacólogos, sociólogos, estadísticos, doctorandos, matemáticos, informáticos, etc.

Por su interés didáctico y para que se entiendan algo más nuestras intenciones de sintetizar y humanizar con las fórmulas expuestas, en esta aportación de forma más simple, **la labor fundamentalmente asistencial y de decisión terapéutica, facilitando el diálogo entre los implicados** (sin olvidar los otros fines) para conseguir una *Oncología funcional y lo más «atraumática» posible para el paciente*, familiares y personal, en cualquiera de los aspectos de los que trabajamos en oncología, sea en las especialidades quirúrgicas y médicas es por lo que, por una vez y rompiendo protocolos editoriales en el texto nos atrevemos a recomendar que atiendan de pasada el resumen de la siguiente publicación, para ver si efectivamente estábamos obligados o no, cómo otros a actualizar la reconocido (TNM):

1: Ann Pathol. 2006 Dec: 26(6):435–44; quiz 418. The TNM system: only 3 letters for a rich but sometimes ambiguous language [Article in French] **Belleannée G.** Service d'Anatomie et de CytologiePathologiques, Hôpital du Haut Lévéque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac Cedex. genevieve.belleannee@chu-bordeaux.fr

The T (tumor), N (node) and M (metastasis) staging system classifies tumors according to the anatomic extent. Since its first publication in 1940, the TNM classification has been periodically updated. This article reviews the main changes of the last edition and potential practical difficulties in interpretation of pN0 status, residual tumor, definition and classification of micrometastases and isolated tumoral cells, y TNM, use of X classification.....

Nosotros no deberíamos ser menos, para seguir aportando cambios, tal vez de interés a la admirada TNM, en 2009 (fecha en la que iniciamos nuestro iniciativas, a la misma), después de más de sus 71 años de existencia.

Cirujanos, Radioterapeutas y otros oncólogos clínicos, etc., deberán estudiar, valorar y aplicar las utilidades individualmente de nuestras propuestas a la TNM.

Si es del interés de los Señores Académicos, podemos mostrarles algunos casos clínicos más, para estadificar someramente entre todos, con nuestra metodología. Dejando claro, que en Cirugía Oral y Maxilofacial, la facilidad habitual de palpación de los tumores y sus áreas de influencia, son insustituibles por ahora, en el diagnóstico de extensión y plan terapéutico, habitualmente quirúrgico. A continuación los casos del 1 al 7 estadiados, los desarrollaremos en detalle y siguiendo la misma secuencia.



Paciente 1.

- Clásica: T4 N3 M0
- Nueva (simple): T4(a) N3(a) M0
- Nueva (compleja): G(4) Carcinoma indiferenciado grado cuatro: mejilla izquierda T4(a) N3(a) MO Etapa III (*)...



Paciente 2.

- Clásica: T4 N2c M0
- Nueva 1: T4(a) N2c(a) M0
- Nueva 2: G(3) Carcinoma epidermoide indiferenciado grado tres: gingivopalatoyugal derecho: T4(a)N2c(a)M0 Etapa III...



Paciente 3.

- Clásica: T4 N3 M0
- Nueva 1: T4(a) N3(a) M0
- Nueva 2: G(4) Carcinoma epidermoide indiferenciado grado cuatro: hemilengua derecha T4(a)N3(a)M0 Etapa III



Paciente 4:

Postoperatorio unos 20 años después de cirugía radical (mandibulectomía y glossectomía total con vaciamientos cervicales bilaterales). Clásica: Era un t4 N2c M0 de base de lengua y suelo de boca con afectación mandibular y adenopatías cervicales bilaterales.

Paciente 4.

- Clásica: T4 N2c M0
- Nueva 1: T4(a) N2c(a) M0
- Nueva 2: G(3) Carcinoma epidermoide indiferenciado grado tres: base de lengua suelo de boca con afectación mandibular N2c(a) M0(*) Etapa III...



Paciente 5.

- Clásica: T4 N3 M0
- Nueva 1: T4(a) N3(a) M0
- Nueva 2: G(3) Carcinoma indiferenciado grado tres: de suelo de boca T4(a)N3(a)M0 (*) Etapa III...



Paciente 6.

- Clásica: T4 N0 M0
- Nueva 1: T4(a) N0 M0
- Nueva 2: G(4) Carcinoma epidermoide indiferenciado grado cuatro: nasomaxiloorbitocraneal derecho T4(a)N0 M0 (*) Estadio IV...



Paciente 7.

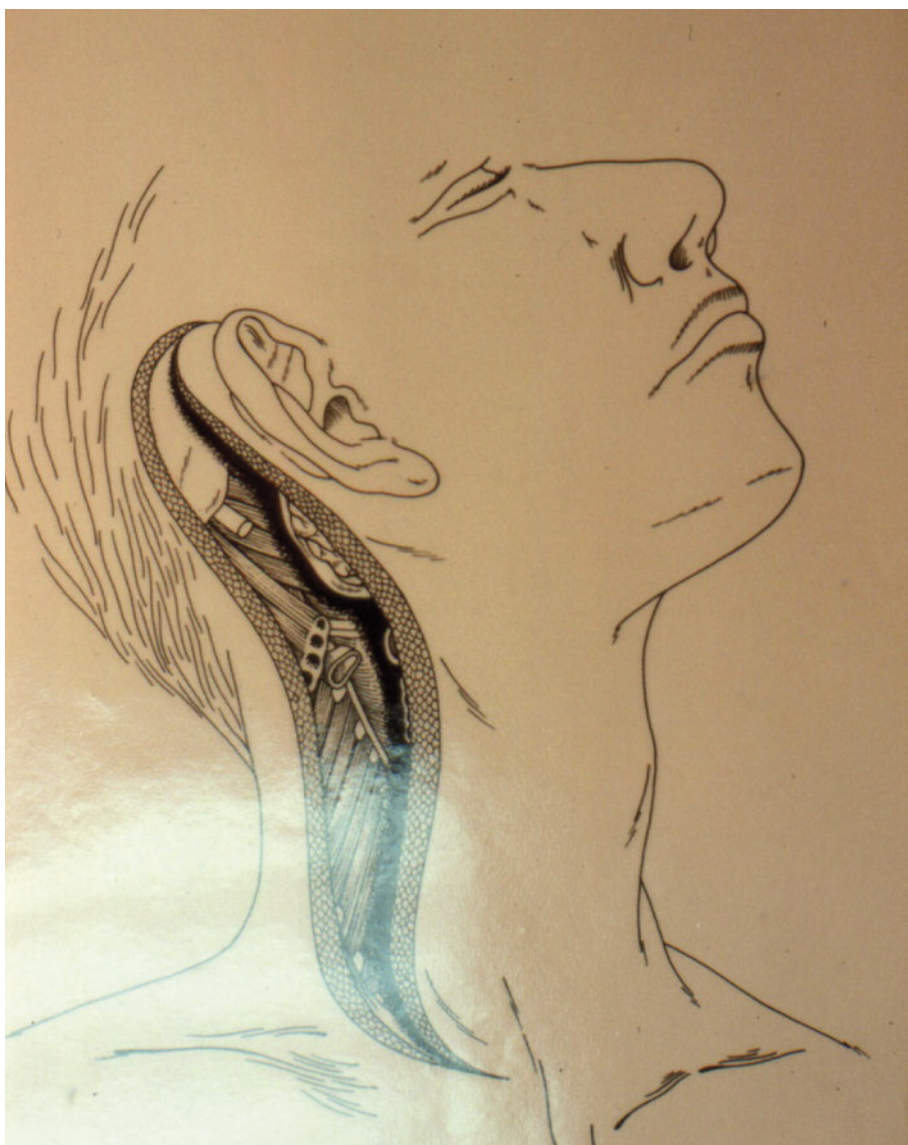
- Clásica: T0 N3 M0
- Nueva 1: T0 N3(a) M0
- Nueva 2: G(3) Carcinoma epidermoide indiferenciado cervical derecho grado tres: T0 N3(a) M0... (*)...

**DETALLES TERAPÉUTICOS INDIVIDUALES QUE ANUNCIÁBAMOS
DE LOS SIETE ÚLTIMOS PACIENTES:**

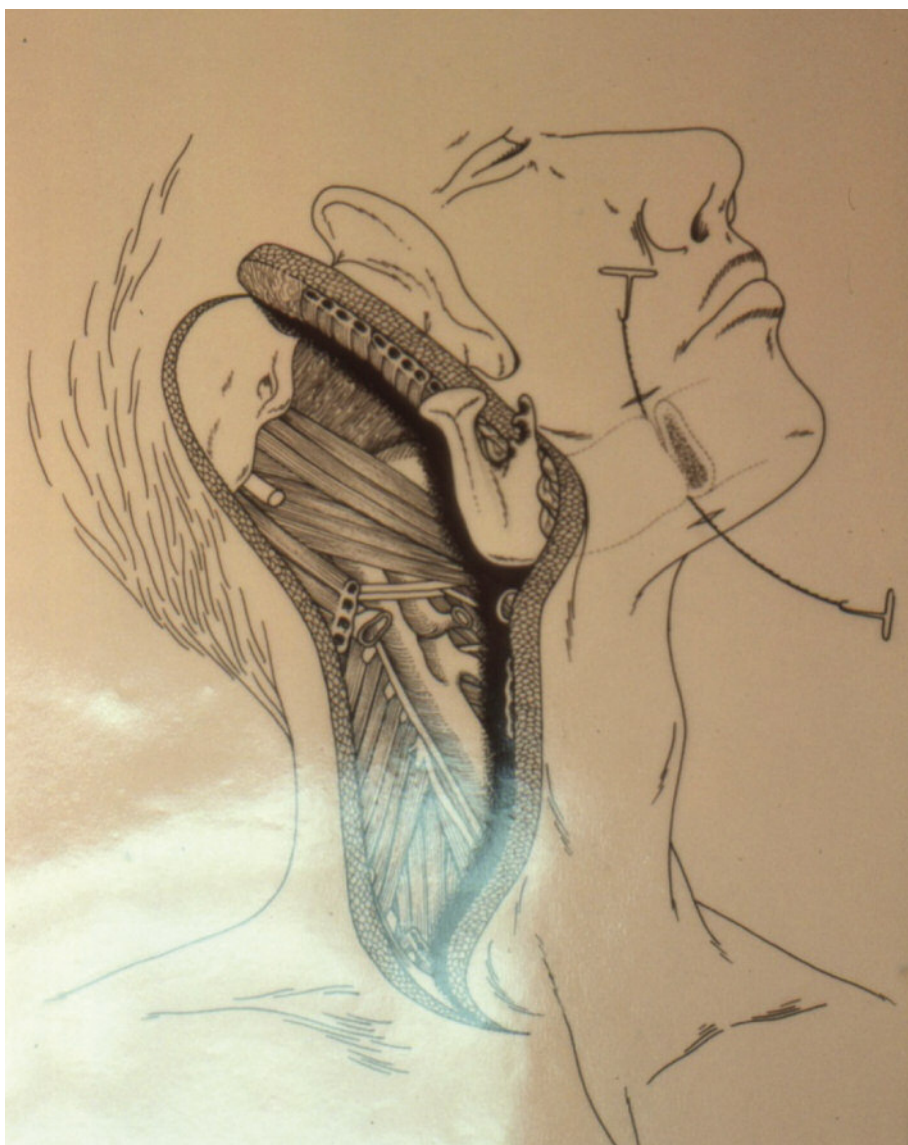
Paciente 1.



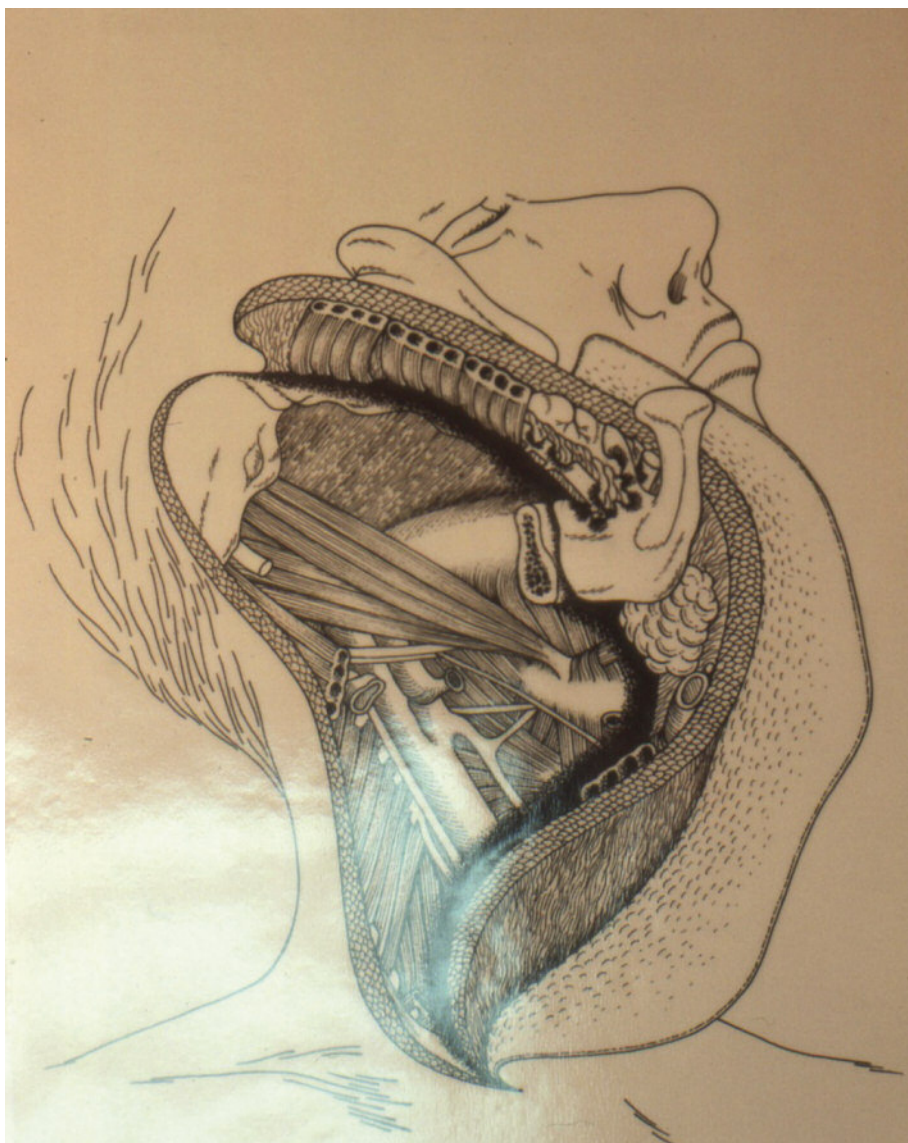
Carcinoma yugal izquierdo en reloj de arena ya estadiado y referenciado en el texto de la conferencia, siguiendo el protocolo clásico y con las nuevas propuestas aplicativas T(a) ó (i) N(a) ó (i) M(a) ó (i) y G(n):TNM(*)..., en el que se muestra ahora, en secuencia de diapositivas de la 1 a 19, aspectos clínicos iniciales, dibujos seriado de las fases quirúrgicas según nuestra *Modificación de la Técnica de la disección radical del cuello (1)* en la que puede verse acoge además de las estructuras cervicales y en el bloque de extirpación, el área patológica tanto yugal como mandibular izquierda. En definitiva, varios momentos de la cirugía radical realizada, la pieza quirúrgica, el modo reconstructivo inmediato y diferido de la amplísima pérdida de sustancia que comprendía la hemifacies izquierda, tanto en su porción cutánea como intraoral, aprovechando dos colgajos pediculados deltopectoriales bilaterales, suficientes para cubrir los aspectos funcionales.



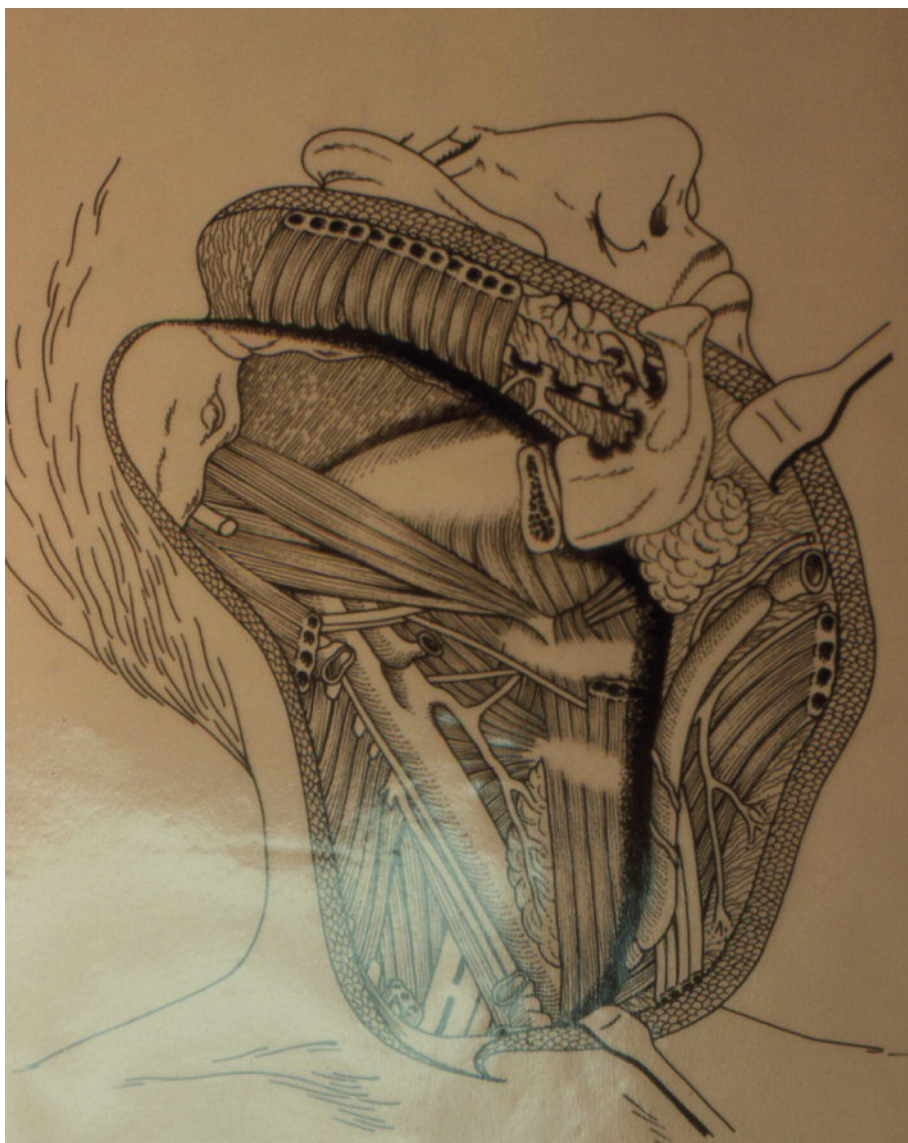
Serie esquemática de la cirugía realizada a este paciente, siguiendo los criterios de *nuestra Técnica de disección radical del cuello (1)*, adaptada a este caso clínico, en la que se puede apreciar, cómo fundamentalmente y de atrás a adelante, se han ido disecando de los planos profundos, tanto el contenido de las estructuras cervicales a extirpar en una cirugía radical, cómo las que corresponden a la zona tumoral, permaneciendo ambas y en continuidad anatómica ferulizadas en un solo bloque, al colgajo cervical, para luego ya liberado el conjunto de los planos profundos, hacerlo con facilidad del cutáneo, dejando el campo quirúrgico preparado para la fase reconstructiva y cierre.



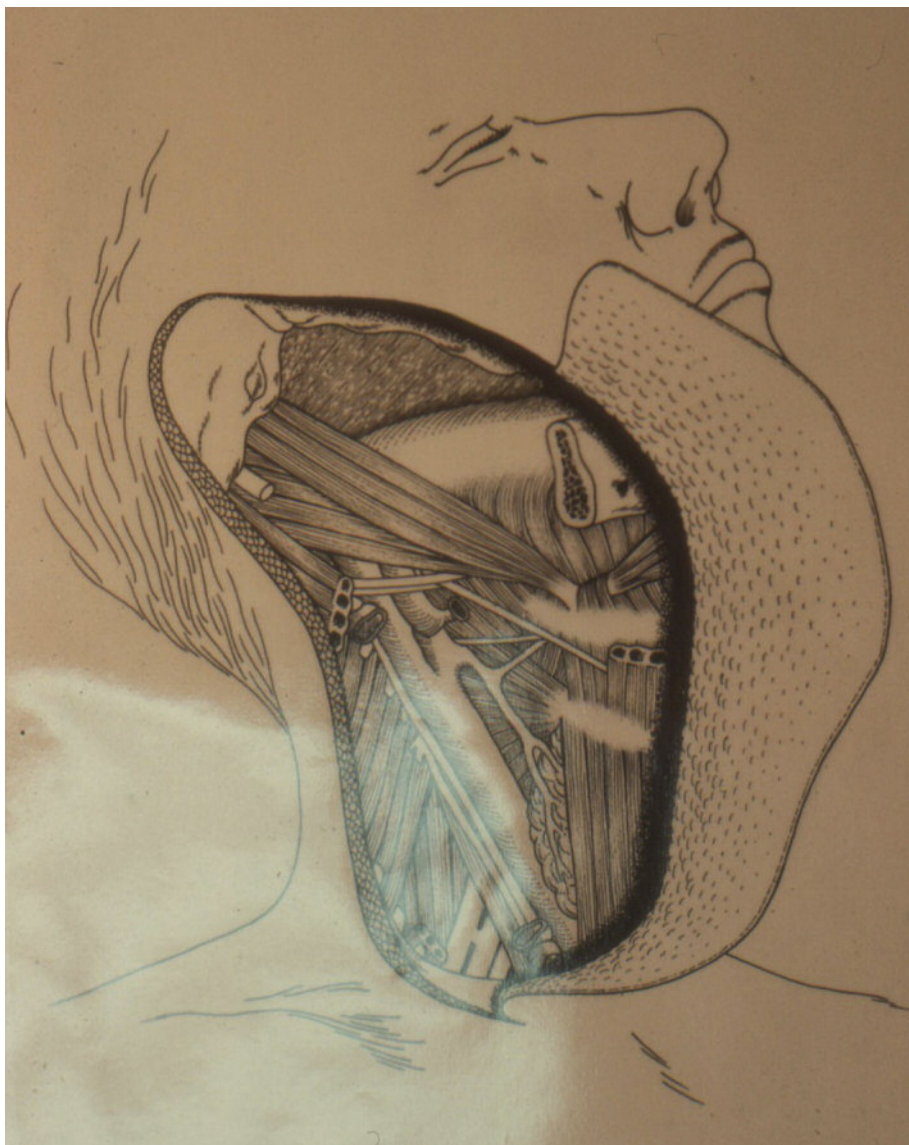
Se despega conjuntamente en este esquema, el pabellón auricular derecho junto con el hemimaxilar inferior y el contenido del faciamiento radical de cuello, según nuestra modificación técnica, parecido a lo que hacemos en el caso clínico, sólo que sin el pabellón auricular.



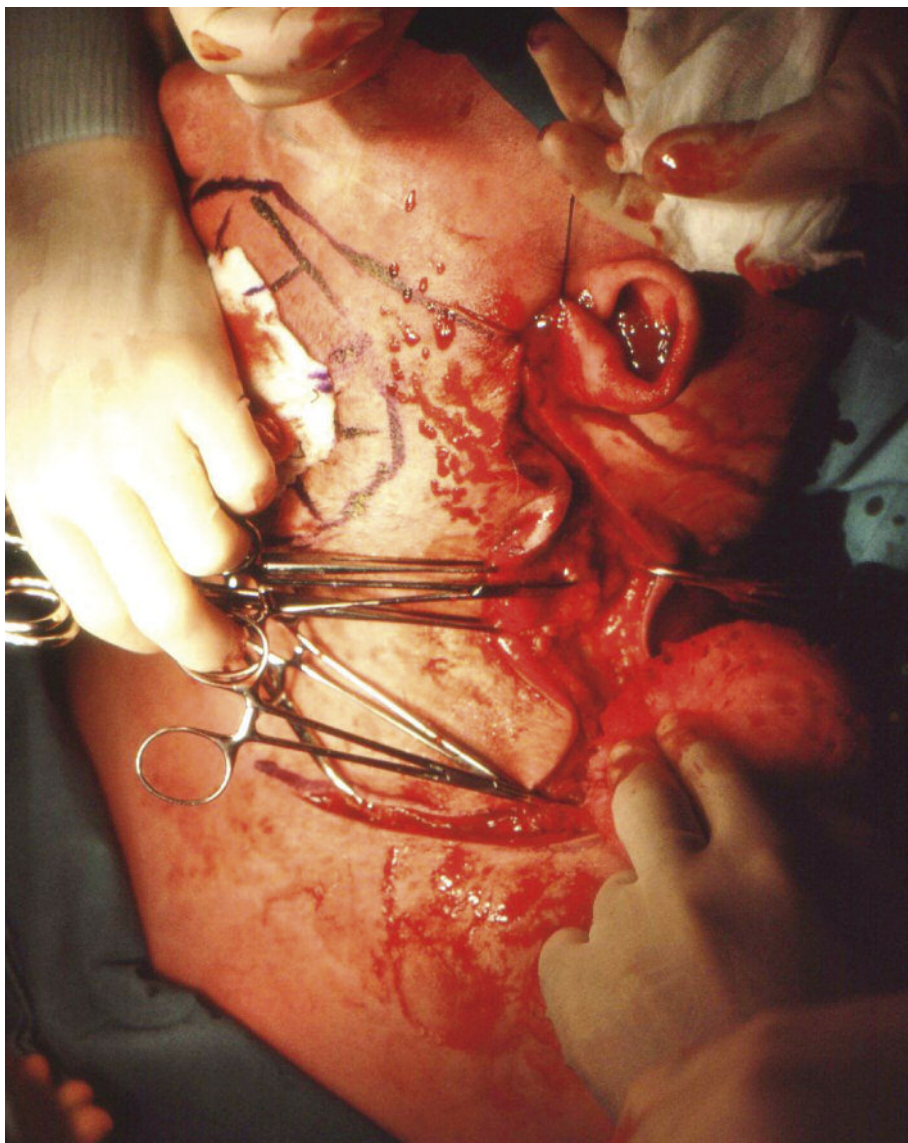
La disección y la resección en fase más avanzada, incluso se puede ver ya seccionada la mandíbula.



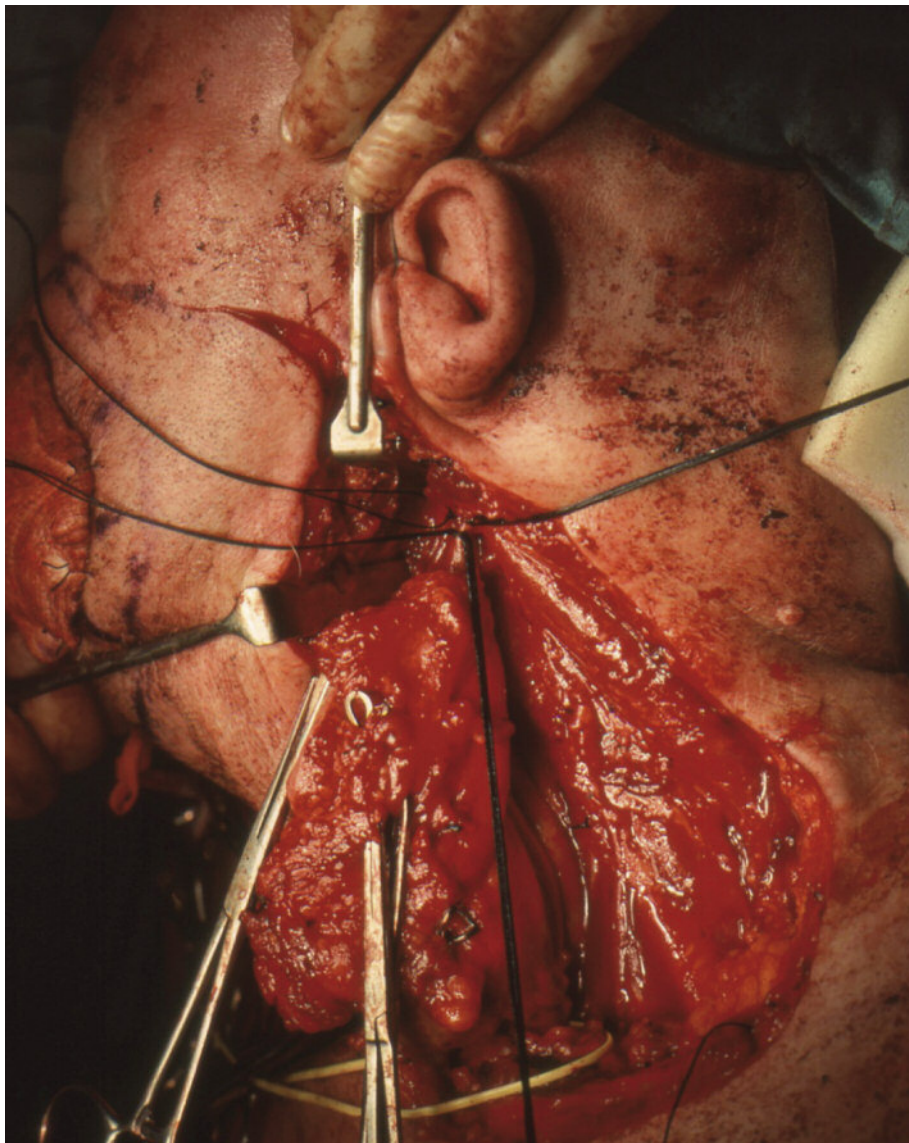
Prácticamente se ha completado la disección cervical, con la tumoración, ambas soportadas por el pedículo cervical, que se ha mantenido durante toda la fase quirúrgica irrigado y manteniendo el bloque tumoral y sus áreas de influencia, con lo que esto significa oncológicamente y para la vitalidad del colgajo y por lo tanto para el cierre de la herida operatoria.



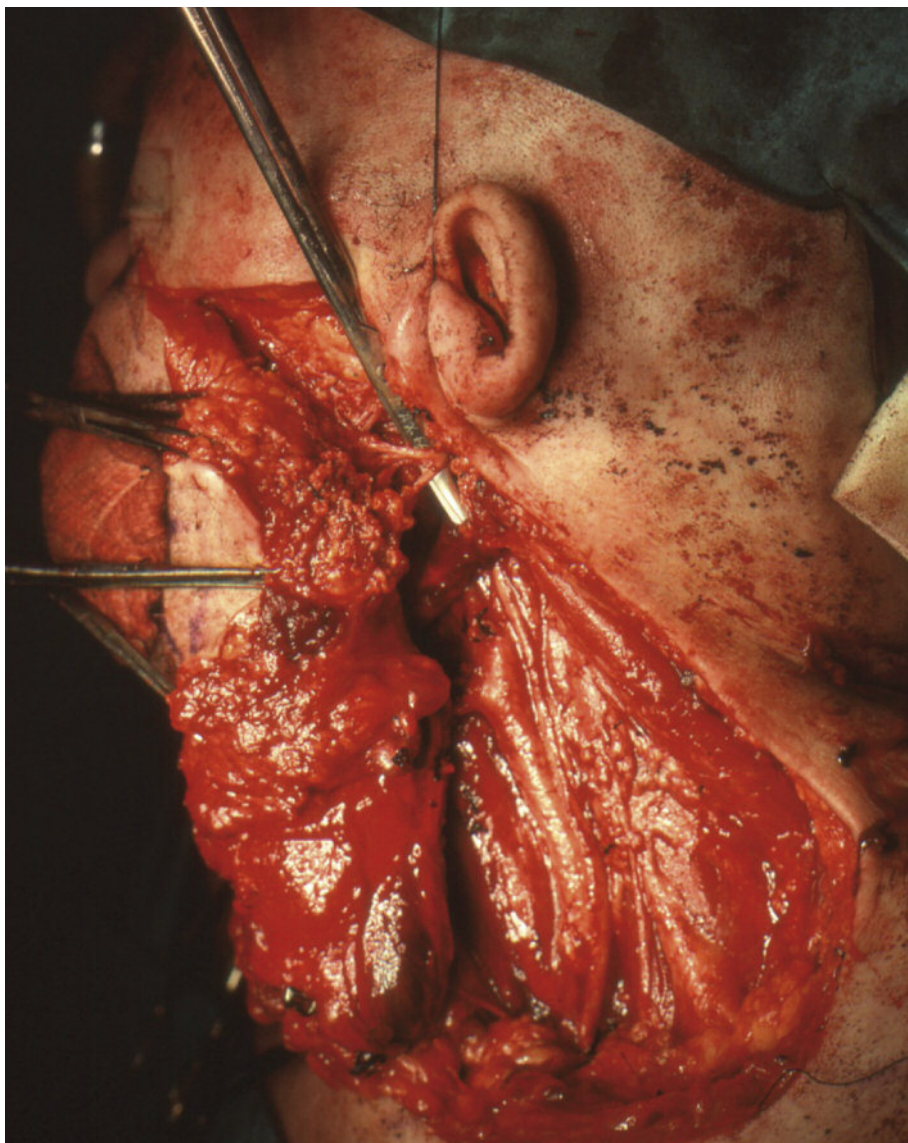
La disección cervical junto con la extirpación del tumor, ya realizada. El colgajo cervical libre del contenido de las estructuras del vaciamiento y de las tumorales que a él estaban pediculadas, durante la fase de resección.



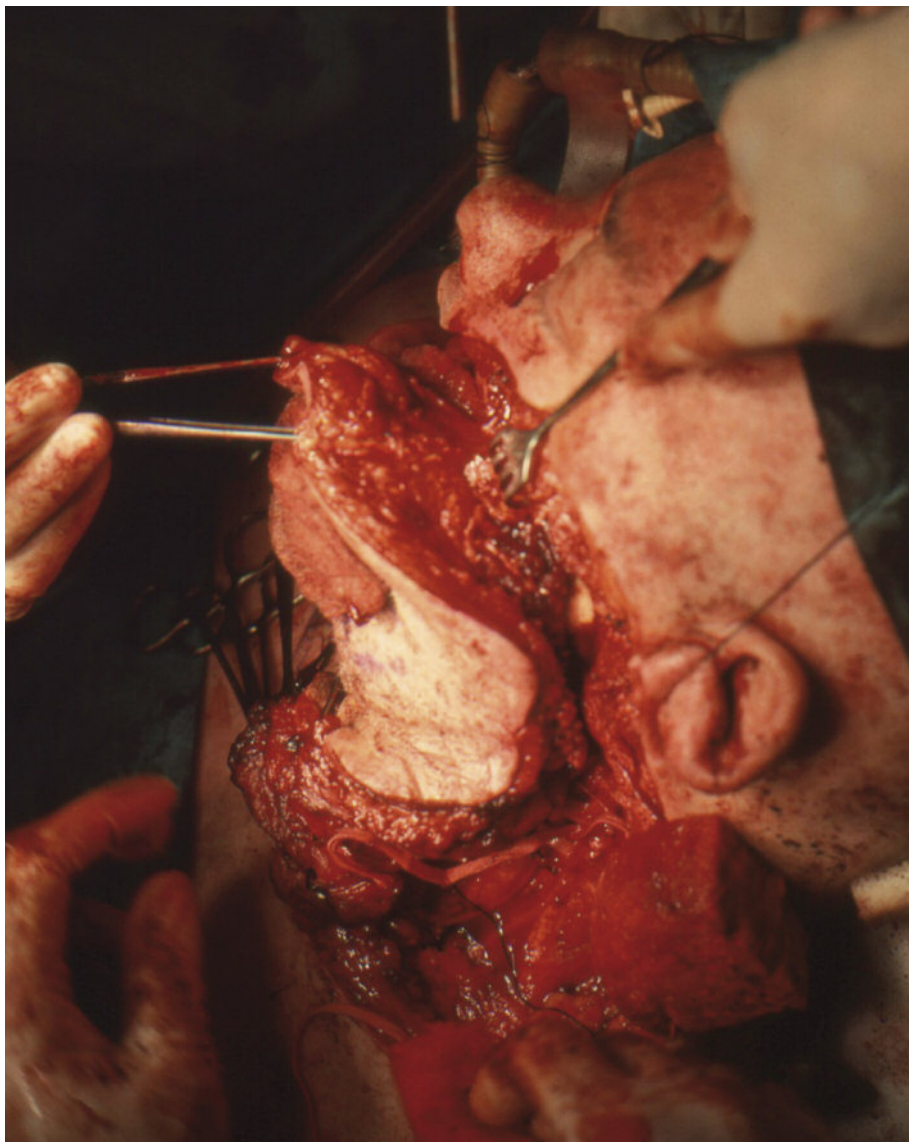
Inicio del despegamiento de atrás adelante, ya en la realidad clínica.



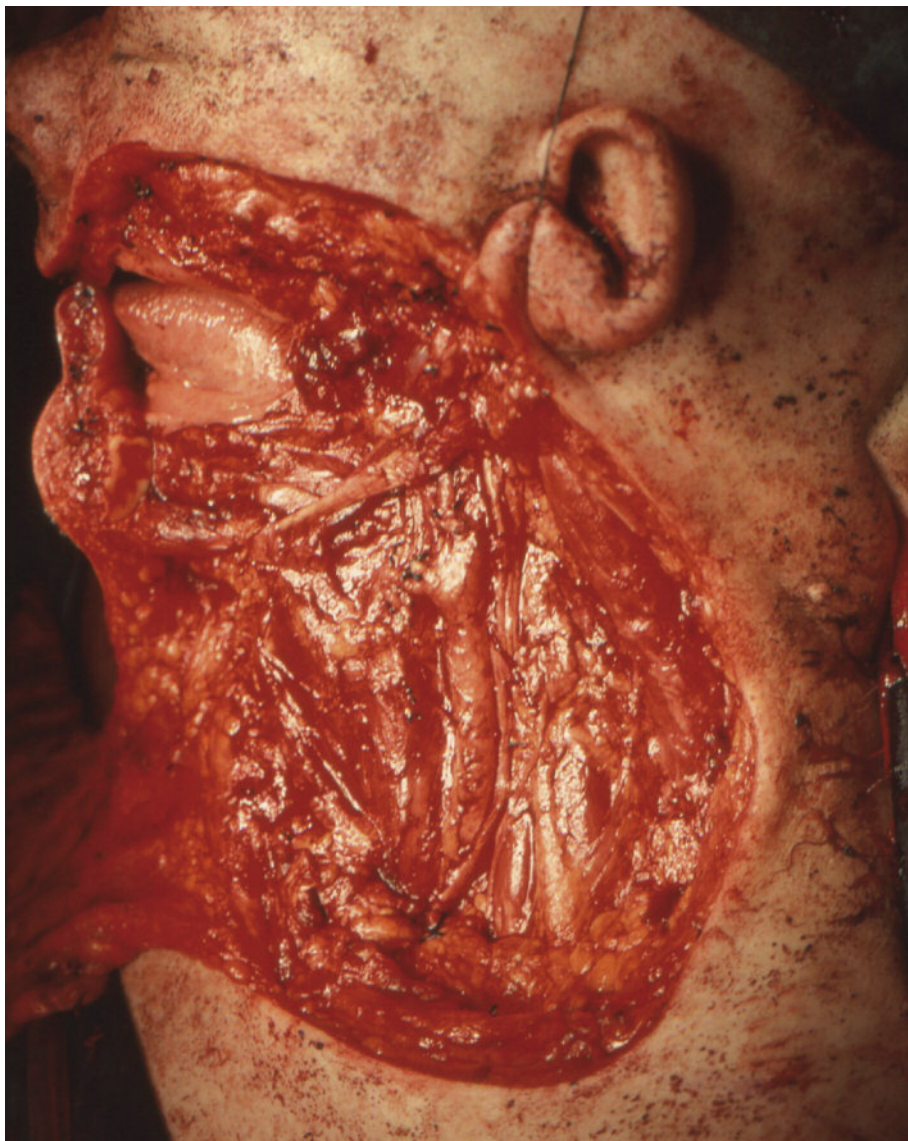
Ligadura de la yugular interna en las regiones submastoides y digástrica del lado izquierdo del paciente.



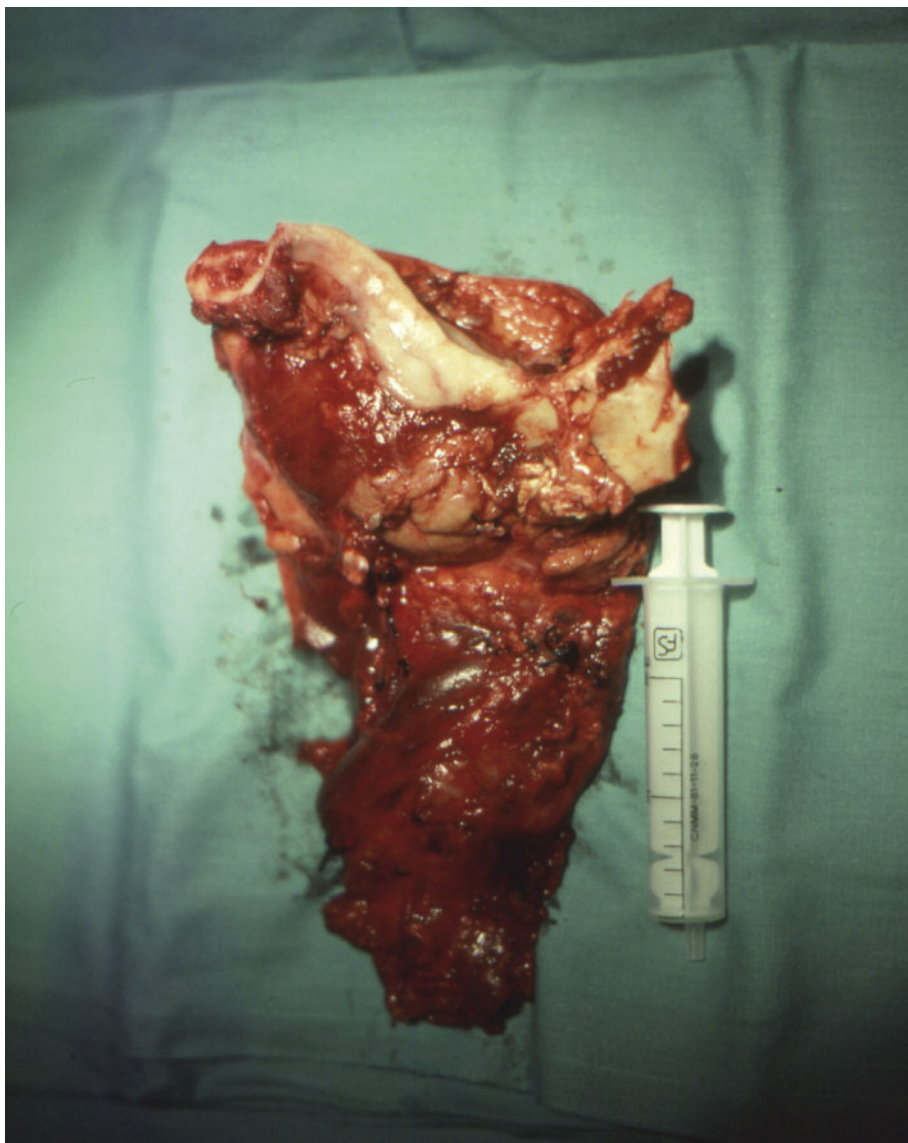
Exposición del tronco del nervio facial y su bifurcación, y que en este caso era obligado sacrificar, ya que estaba implicado en el contenido del área a resecar.



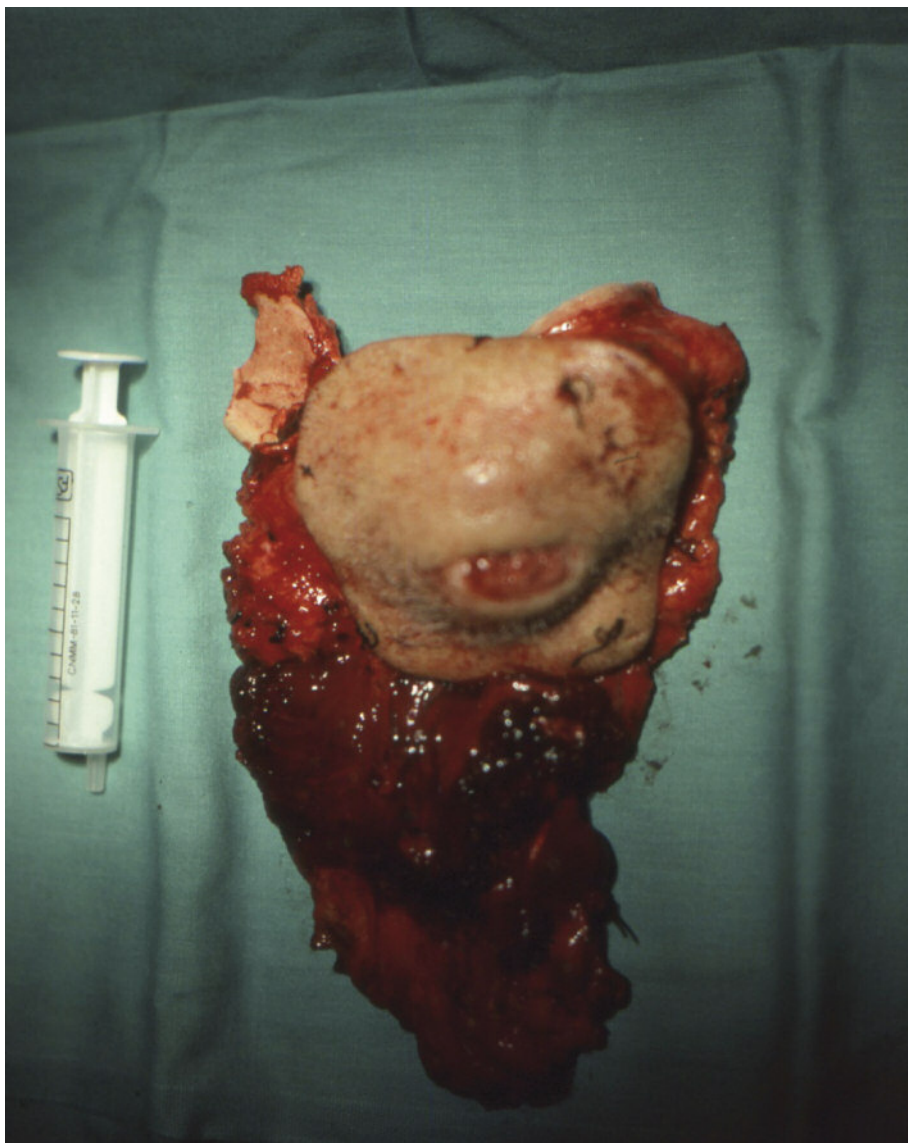
Vamos simultaneando la disección, según conveniencias técnicas, para conseguir los dos objetivos.



La fase de extirpación tanto a nivel tumoral como cervical concluida.



Vista del plano profundo de la pieza quirúrgica, que comprende en un solo bloque quirúrgico, la tumoración facial, la hemimandibulectomía subtotal y las estructuras cervicales del lado afecto.



Vista del plano superficial de la pieza, tanto de la zona tumoral, como de la región cervical izquierda, con amplios márgenes de seguridad paralelos efectos de radicalidad oncológica, tan comprometidos en este paciente.



Se puede observar el recubrimiento y reconstrucción de la zona extirpada, a los quince o veinte días del acto quirúrgico principal, mediante dos colgajos deltopectoriales, con recubrimiento temporal de la zona dadora con injertos libres de piel, de la cara externa de los muslos, ambos colgajos se devolverán parcialmente a su lugar primitivo, en la fase final de la reparación.



Los colgajos deltopectoriales remanentes se han devuelto parcialmente a su lugar primitivo, gran parte de ellos quedan recubriendo la pérdida de sustancia derivada de la resección a nivel de maxilar inferior y mejilla izquierda.



Postoperatorio, lado derecho

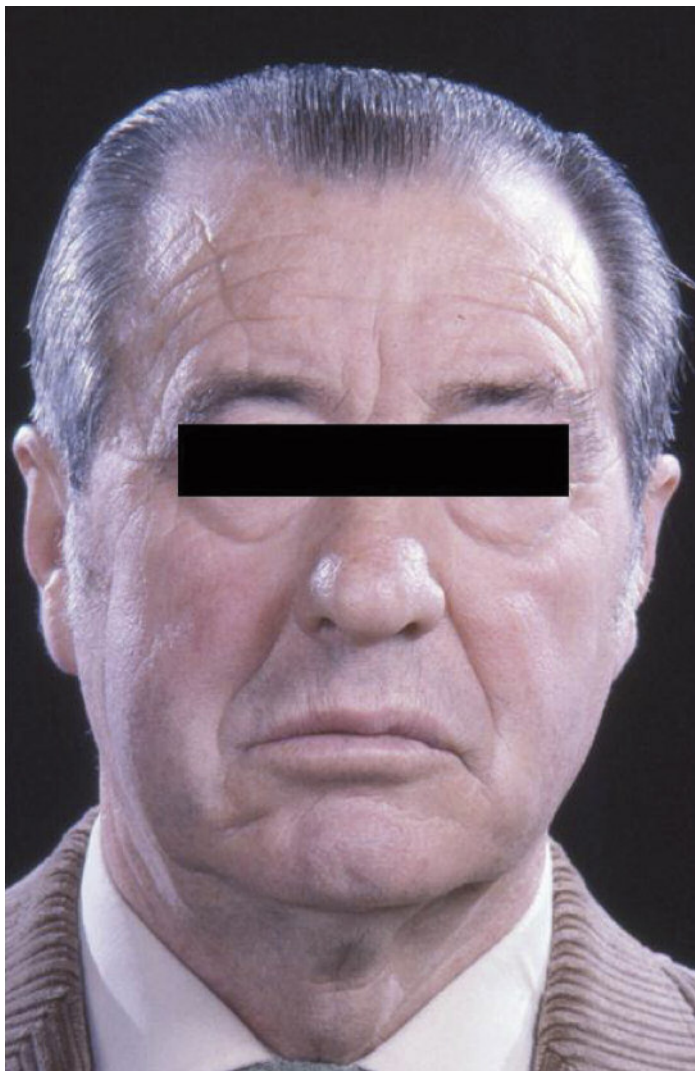


Vista frontal



Vista frontal próxima

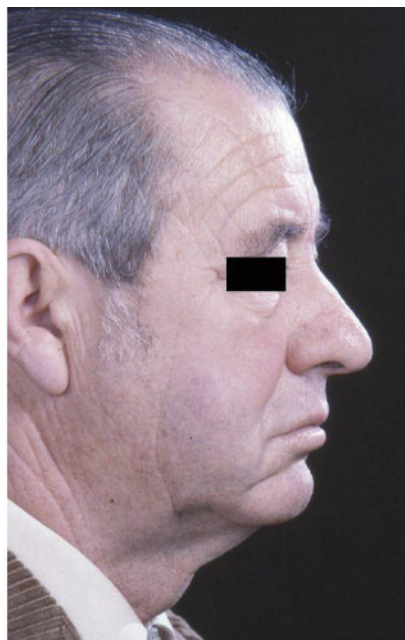
Paciente 2.



Después de la estadificación y algunos aspectos ya contemplados en el texto general, ahora aprovechamos para presentar algunos detalles más de este paciente afecto como decíamos de carcinoma indiferenciado gingivoyugal y palatino derecho, en el que puede observarse además de su aspecto general, intraoralmente, pérdida de estructuras dentarias en el cuadrante inferior derecho, coincidentes con la zona tumoral y huellas de tabaquismo y abrasión en las piezas remanentes (figs. 1, 2, 3 y 4). Se le realizó hemimandibulectomía derecha con amplia exéresis de las partes blandas comprometidas por la tumoración asociado a vaciamiento cervical radical derecho.



Visión lateral izquierda



Vista lateral del lado afecto

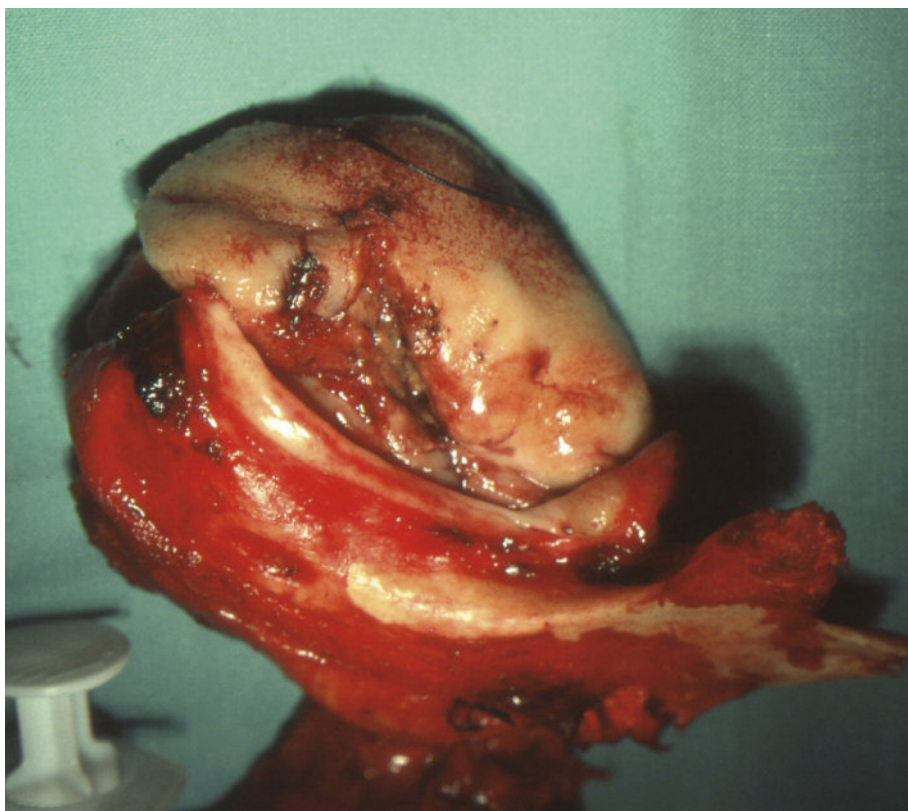


Vista intraoral del carcinoma gingivoyugal y palatino que hemos descrito y estadificado anteriormente. Abrasión y manchas de tabaco en piezas remanentes.

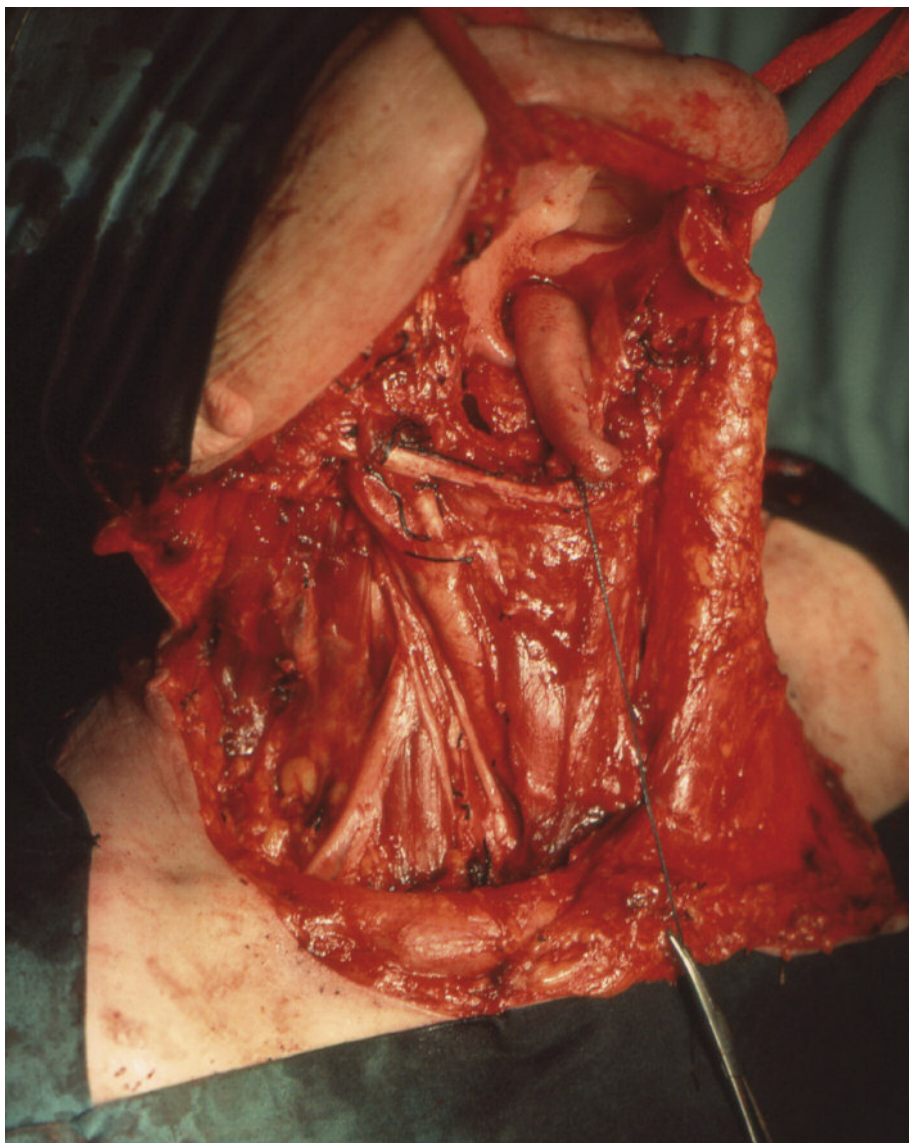
Paciente 3.



En estas cuatro diapositivas desde la 1 a la 4 brevemente apuntar además de lo ya plasmado en el manuscrito general, que el paciente fue sometido a hemiglossectomía con hemimandibulectomía y vaciamiento radical derecho, retirándosele la traqueostomía a las pocas fechas del acto quirúrgico. En la secuencia fotográfica se puede ver en la fig. 2, como la lesión tumoral afectaba ya, no sólo a la lengua, sino también a estructuras del suelo de la boca y maxilar inferior derecho. en la fig. 3, aspecto de la zona reseca y de los efectos de la también cirugía radical a nivel cervical y el aspecto global de la cirugía realizada (fig. 4).



En la pieza operatoria se observa la infiltración tumoral, evidente en lengua, suelo de boca y maxilar inferior derecho y todo en continuidad con las estructuras cervicales correspondientes al vaciamiento radical del cuello, este parcialmente representado.



Aspecto del campo quirúrgico correspondiente a la hemiglossectomía, con mandibulectomía subtotal y vaciamiento radical derecho.



Postoperatorio inmediato.

Paciente 4.



Paciente que fue intervenido de neo epitelial de base de lengua y suelo de boca, como ya hemos adelantado en la descripción textual junto a su estadificación clásica y la de nuestras propuestas y que obligó en sentido terapéutico a mandibulectomía total, con glossectomía radical y vaciamientos cervicales bilaterales, con reconstrucción con los propios tejidos remanentes y que permitió retirar la traqueostomía postoperatoriamente y pudiéndose alimentar durante su larga trayectoria vital, por vía oral. Las fotos corresponden a una fase de hospitalización por su afección crónica broncopulmonar de etiología tabáquica.



Vista lateral izquierda



Vista lateral derecha

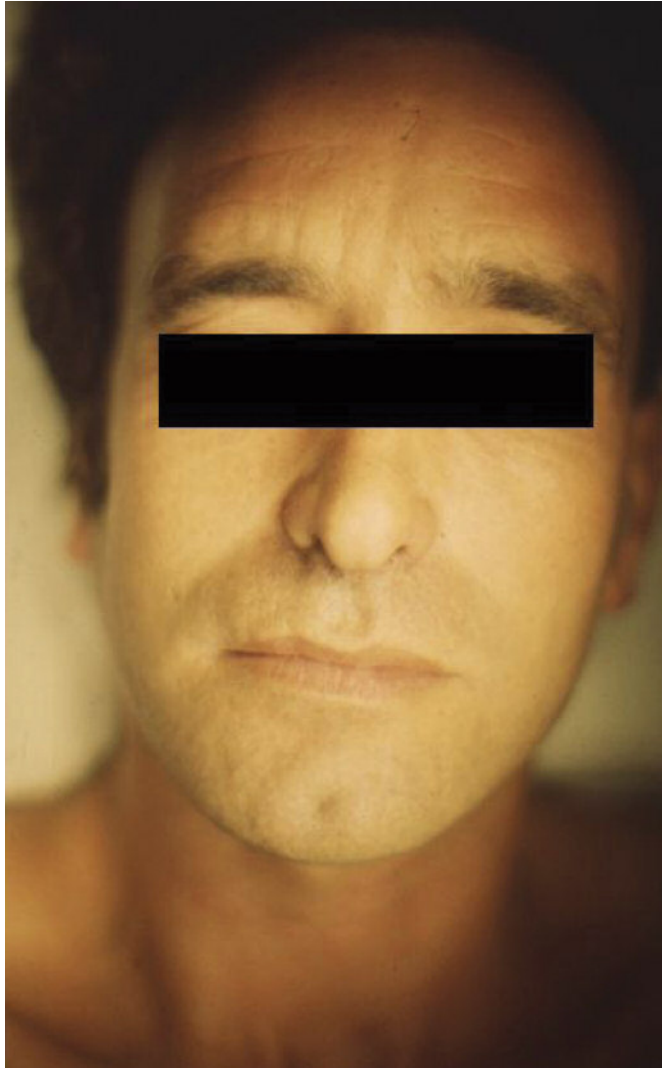


Izquierda. Tratamiento oxígeno terapico por su broncopatía crónica.



Derecha. En esta fase aguda de su patología pulmonar, era portador de sonda nasogástrica para evitar el riesgo de aspiración, si bien el paciente se mantuvo libre de la misma a lo largo de su vida postquirúrgica.

Paciente 5.



Paciente afecto de carcinoma de suelo de boca, ya estudiado de la forma clásica y según nuestras propuestas en el desarrollo del artículo, al que en intento quirúrgico (probable biopsia extirpación), desarrolla cuadro hemorrágico «postintervención», que determina grave anemia aguda con palidez de piel y mucosas (evidente en la foto 1) y deterioro general, que al parecer cedieron con medidas compresivas en el área biopsica. Se programó para mandibulectomía subtotal con exéresis de estructuras del suelo de la boca, próximas y vaciamiento cervical (figs. 3 y 4) asociado a traqueostomía. Su evolución parece llevar siendo favorable desde hace unos veintitantos años (fig. 5).



Detalle más próximo del área tumoral del suelo de la boca, desdibujada por intento de cirugía local.



Pieza que comprende glossectomía parcial asociada a estructuras del suelo de la boca con mandibullectomía subtotal del tercio anterior y el consecuente vaciamiento radical del cuello derecho.



Se puede presumir la infiltración tumoral en la región del periostio mandibular resecado.



Resultado postoperatorio a distancia, pese a la magnitud de la cirugía, el paciente mantenía sus funciones orales y de relación, compatibles con la normalidad funcional.

Paciente 6.



Paciente octogenario afecto de carcinoma epidermoide de región nasomaxiloorbitocraneal derecha del que ya hemos mencionado su estadificación, en sus distintas modalidades y que entre otros aspectos no percibió la pérdida de visión en el ojo derecho, hasta que le hicimos acudir a su oftalmólogo para valoración ocular, dado que se presumía que la cirugía iba a exigir la exéresis en bloque de las áreas hemimaxilocraneales derechas con enucleación ocular y reconstrucción subsiguiente de las craneales extirpadas en el conjunto de la pieza quirúrgica, con metacrilato. La cirugía se programó con intubación submental izquierda ya que las vías nasales eran impracticables por la presencia de la tumoración y con el fin de evitarle la traqueostomía. Se pueden observar las figuras 1 y 2 que cubren preoperatorio (la 1 y la 2), recuerdo anatómico (3) y el esquema gráfico de la cirugía (4 a 8), la cirugía (9, 10) y postoperatorio (11).



El globo ocular derecho tenía abolidas sus funciones, por la filtración tumoral.



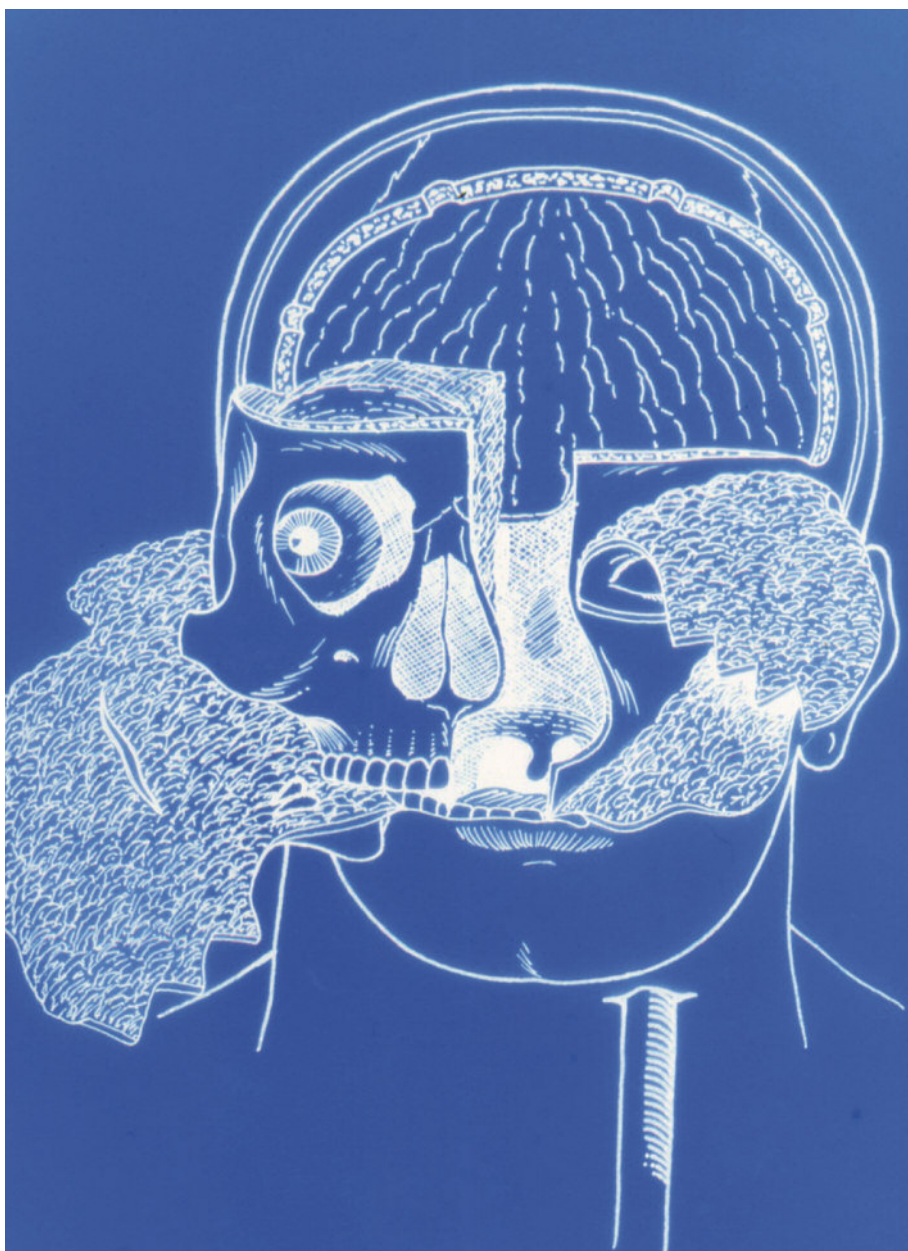
Recuerdo anatómico.



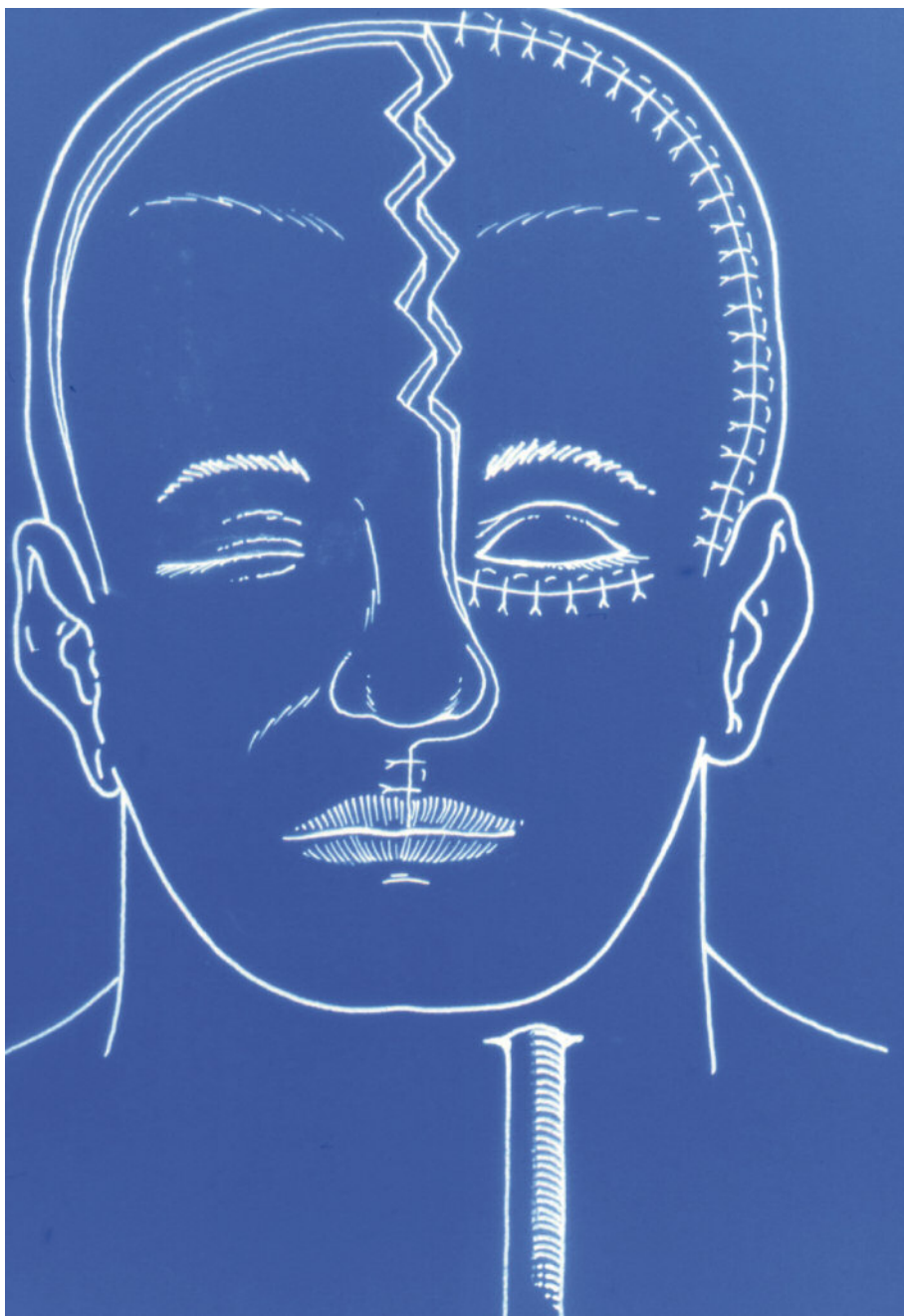
Las partes blandas de la nariz quedan pediculadas al colgajo de acceso al área quirúrgica.



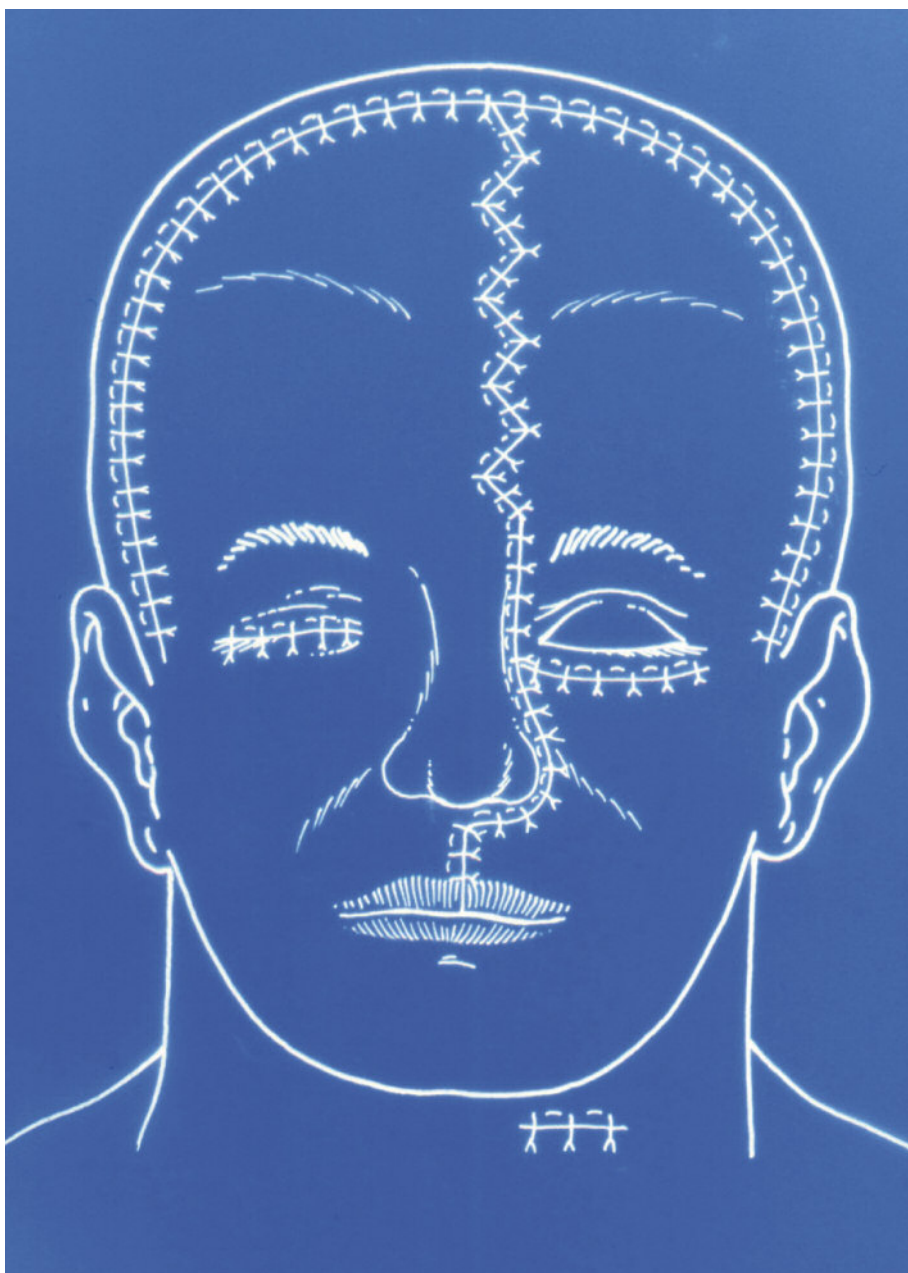
Inicio de las osteotomías.



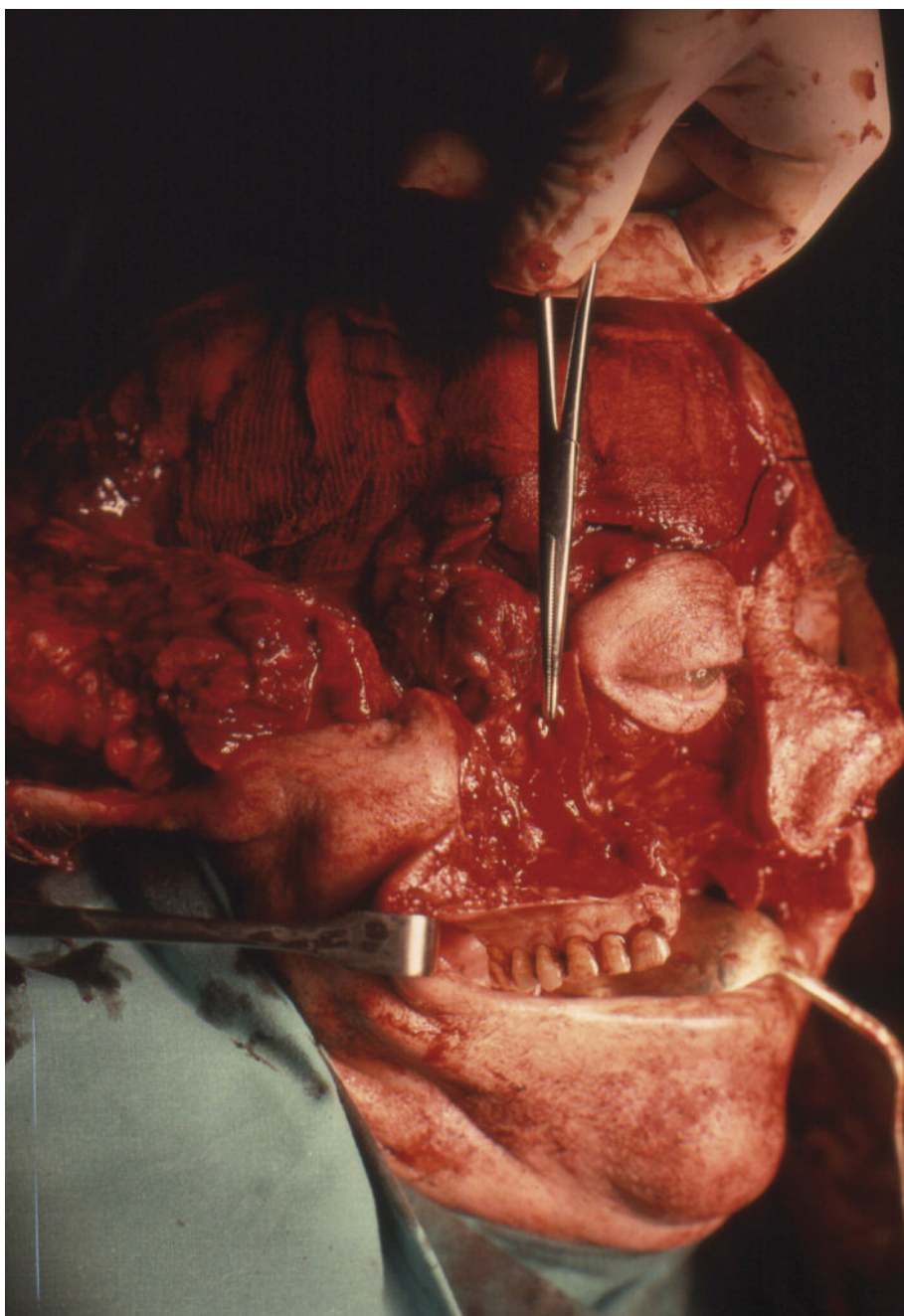
La totalidad de las osteotomías ya se han realizado y el bloque óseo desplazado de sus inserciones naturales condensa todo el contenido tumoral de las zonas infiltradas del maxilar, la fosa nasal, el etmoides, órbita y estructuras endocraneales de la fosa anterior, donde se dejaba ver a nivel de la lámina cribiforme el tumor, todo en el lado derecho.



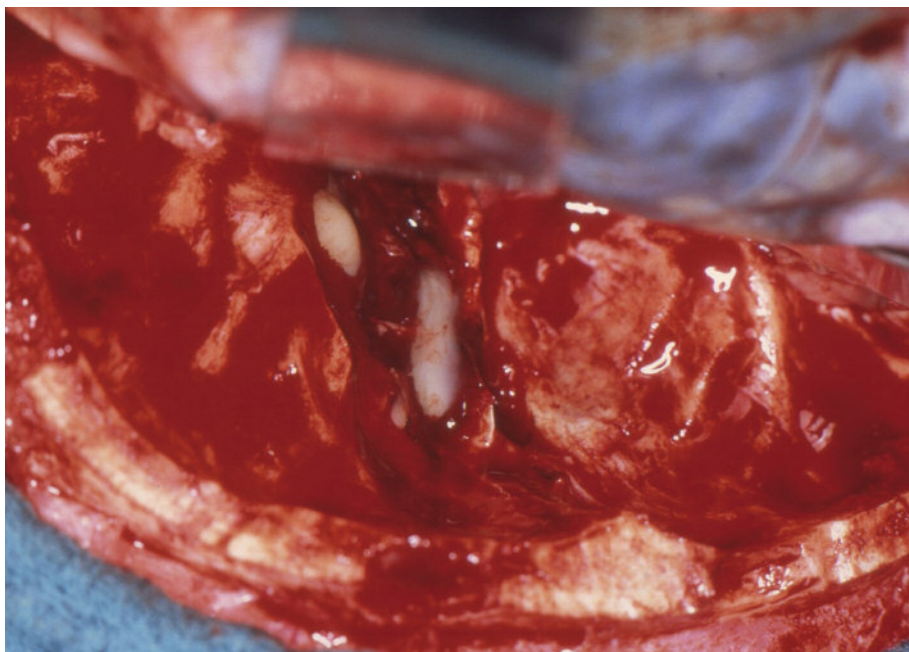
Se está procediendo al cierre, devolviendo las partes blandas de la nariz, entre otros, a su lugar.



Las suturas de los diferentes colgajos ya se han terminado y se le ha retirado la intubación endotraqueal por vía submental. en el caso clínico, se devolvió el tubo endotraqueal a la cavidad oral, durante unas 24 horas, antes de la desintubación.



Hemostasia y despegamiento, los párpados aparecen incluidos en la pieza operatoria.



Vista intracraneal de la fosa anterior, es evidente la presencia tumoral en la zona cribiforme derecha y más allá de la línea media

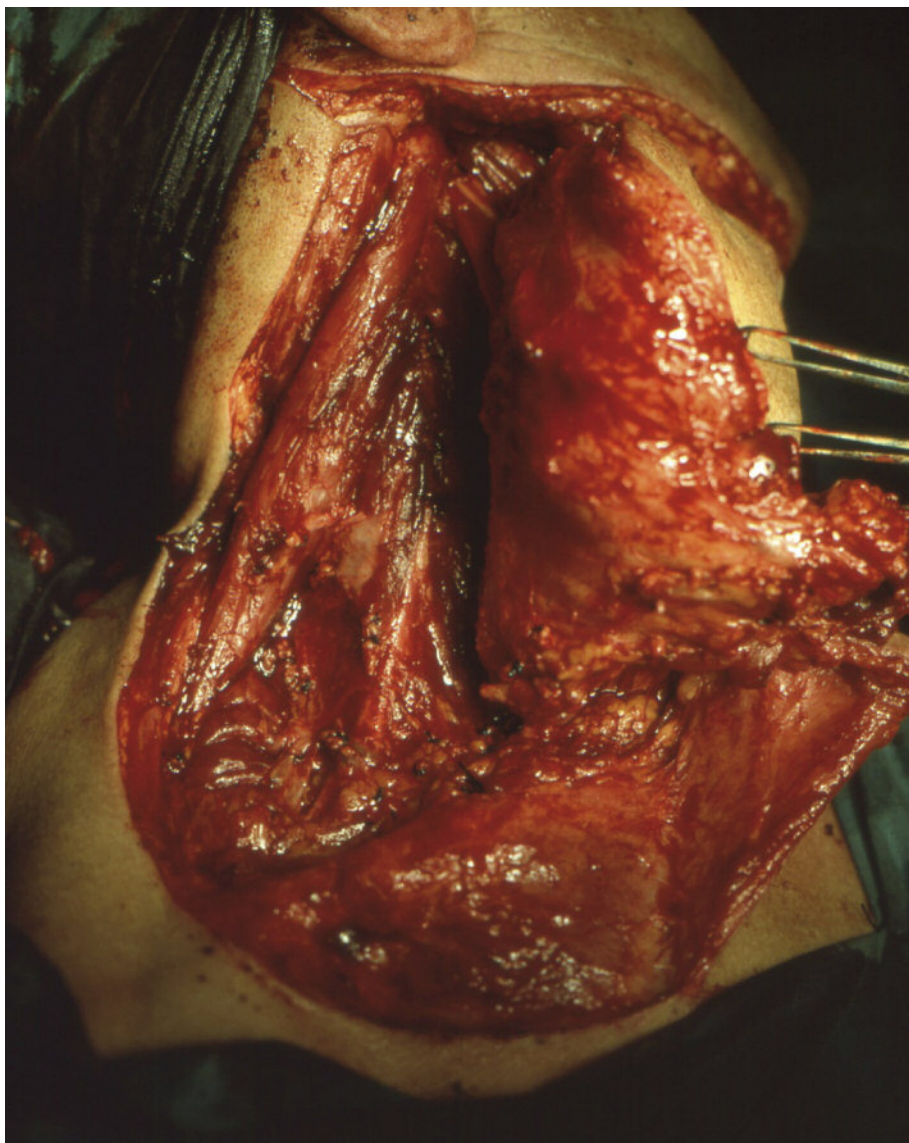


Postoperatorio unos 15 ó 20 días después de la cirugía cráneo facial parcialmente pediculada (en este caso sólo las partes blandas de la nariz). Obsérvese la huella para y submandibular izquierda, que ha dejado la intubación submental, que evitó en un octogenario la traqueostomía.

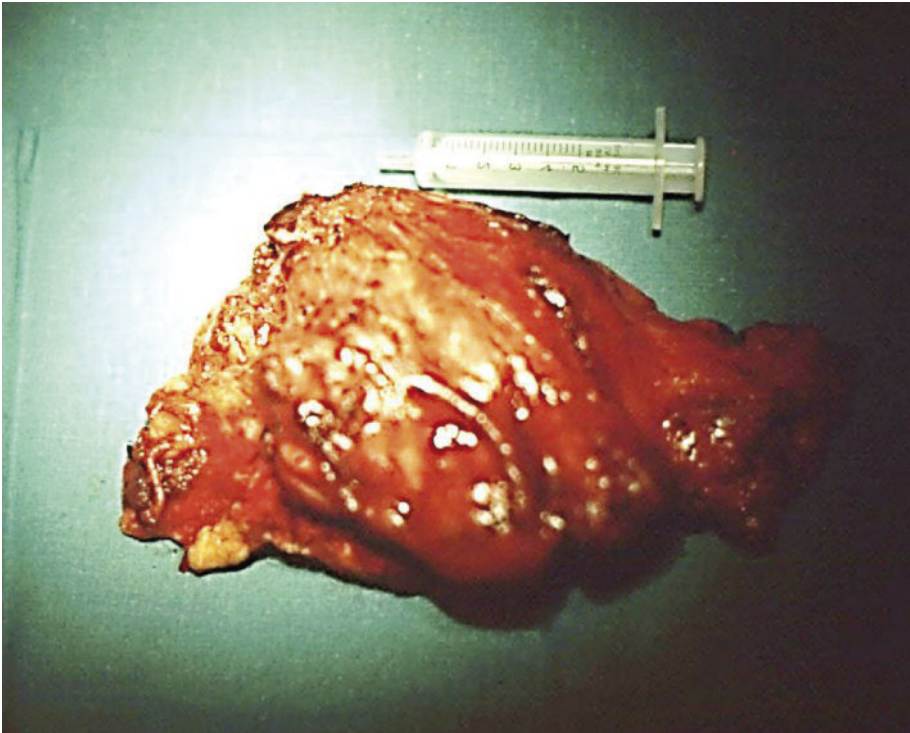
Paciente 7.



Paciente con voluminosa tumoración cancerosa cervical derecha, ya evaluado desde el punto de vista de estadiaje con las metodologías clásica y las derivadas de la misma, al que bajo anestesia general se le realiza siguiendo nuestra Técnica de disección radical del cuello (1) la enucleación de la tumoración junto con el bloque de tejidos que la misma conlleva.



Fase de disección profunda de la tumoración y el contenido del vaciamiento radical del cuello izquierdo, todo en bloque, con arreglo también a nuestra técnica de disección radical del cuello.



Pieza operatoria en su cara profunda.



Postoperatorio un par de meses después de la cirugía radical.

BIBLIOGRAFÍA

1. HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.; CASTILLO ESCANDÓN, R.: «Diseción radical de cuello. Una modificación en su técnica». *NM Especial Domingo*. Volúmen I, Número, 5. 1973.
2. HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.; CASTILLO ESCANDÓN, R.: «Una modificación en la técnica de MacFee para la disección radical de cuello». *NM Especial Domingo*. Volumen II, Número 6. 1974.
3. HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.: «Un caso de angiofibroma juvenil gigante de cávum intervenido por la técnica de desarticulación temporal pediculada a mejilla del maxilar superior». *Estoma*. Volumen II., Núm. I., Páginas 41–58. 1982.
4. HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.: «La hipoxemia crónica periférica como factor etiopatogénico productor de atipias celulares y cáncer de la cavidad oral y de otras mucosas y epitelios del organismo». *III Congreso aragonés de Medicina, Cirugía, Especialidades Médicas y Ciencias de la Salud*. Real Academia de Medicina de Zaragoza. Tomo I, página 76. Diciembre 1992.
5. PAPADOGEORGAKIS, N.; PETSINIS, V.; ELEFHERIADES, E.; DIMTSAS, S.; PROTOPAPPA, D.; ALEXANDRIDIS, C.: «Large olfactory (esthesioneuroblastoma) surgically treated with an Altemir technique modification: a case report». *Oral Maxillofac Surg*, 13(3): 171–5. Sep. 2009.
6. INTERNACIONAL UNION AGAINST CANCER: *Atlas TNM. Guía, ilustrada de la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos*. 4ª Edición, de la edición española y de la traducción: Springer-VerlagHeidelber. 1997.
7. HERNÁNDEZ MONTERO, E.: *Factores pronósticos epidemiológicos, clínicos, anatomo-patológicos, y moleculares en el cáncer epidermoidefaringo-laríngeo localmente avanzado dentro de un protocolo de tratamiento multidisciplinar con quimioterapia, radioterapia y cirugía*. Tesis doctoral 2005.
8. HERNÁNDEZ MONTERO, S.; OTERO RAMOS, L.; GHOBADIASKI, F.; SÁNCHEZ CAÑIZARES, T.; VELASCO BOHÓRQUEZ, P.; HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.; MOROS PEÑA, M.: «Benign Fibrohistiocytoma of the oral mucosa. A case Report». *Journal Of Cranio Maxillofacial Surgery*, Vol 36, Sup 1. Sept. 2008.
9. HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.; HERNÁNDEZ MONTERO, S.; HERNÁNDEZ MONTERO, E.; HERNÁNDEZ MONTERO, S.; MOROS PEÑA, M.: «Poor Differentiated Carcinoma: Regaud'Symphoepithelioma. From the branches to the trunk». *Journal Of Cranio Maxillofacial Surgery*, Vol 36, Sup 1. Sept. 2008.
10. HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.; HERNÁNDEZ MONTERO, S.; HERNÁNDEZ MONTERO, E.; CLAU TERRE, F.; HERNÁNDEZ MONTERO, S.; MOROS PEÑA, M.: «Preserving the Organ». *Journal Of Cranio Maxillofacial Surgery*, Vol 36, Sup 1. Sept. 2008.
11. HERNÁNDEZ MONTERO, S.; HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.; HERNÁNDEZ MONTERO, E.; HERNÁNDEZ MONTERO, S.: «Maloclusión de Origen Oncológico Condilar». *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, Vol 31, sup 1. Julio 2009.
12. HERNÁNDEZ MONTERO, E.; TRUFERO, J.M.; ROMEO, J.A.; TERRÉ, F.C.: «Comorbidity and prognosis in advanced hypopharyngeal-laryngeal cancer under combined therapy». *Tumori*. 94(1):24–9. Jan–Feb 2008.

13. HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.; HERNÁNDEZ MONTERO, S.; HERNÁNDEZ MONTERO, S.; HERNÁNDEZ MONTERO, E.: «Proposal for de application of the new terms accessibility (a) and inaccessibility (i) in the renowned TNM staging and in what we refer to as "Omega(n):TNM"». *Select papers from the XX Congress of the European Association of Cranio–Maxillo–Facial Surgery*. Bruges (Belgium), September 14–17, 2010.

14. HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.; HERNÁNDEZ MONTERO, S.; HERNÁNDEZ MONTERO, S.; HERNÁNDEZ MONTERO, E.: «Proposal for de application of the new terms accesiblity (a) and inaccessibility (i) in the renowned TNMstaging and in what we refer to as "Omega(n):TNM"». Comunicación. *I Congreso Nacional Sociedad Española de Cabeza y Cuello*. Toledo (España) 20, 21 y 22 de Octubre y *XXVI Congreso Sociedad Española de Cirujanos de Cabeza y Cuello*.

15. MOSQUERA, L. A. (*); MILTÓN H. PEREA (**): «Modelo Matemático para la enfermedad del dengue» *Boletín Matemáticas –Nueva Serie–*, Volumen XII, N0.2, pp 176–185. 2006. (*) (**): Departamento de Matemáticas y Física. Universidad Tecnológica del Choco (Colombia).

16. HERNÁNDEZ ALTEMIR, F.: «Propuesta de cirugía endoscópica de la base del cráneo por vía submental. Una nueva vía». *I Congreso Nacional Sociedad Española de Cabeza y Cuello*. 20, 21 y 22 de Octubre. *XXVI Congreso Sociedad Española de Cirujanos de Cabeza y Cuello*. Toledo, 2010.

SESIÓN CIENTÍFICA CONJUNTA
DEL DÍA 17 DE MARZO DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

ENFOQUE BIOMATEMÁTICO
DEL ESTUDIO DEL RIESGO

POR EL
ILMO. SR. D. MIGUEL ANDÉRIZ LÓPEZ
ACADÉMICO NUMERARIO

ALGUNOS ASPECTOS DEL RIESGO
Y DE LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULARES

POR EL
ILMO. SR. D. IGNACIO FERREIRA MONTERO
ACADÉMICO NUMERARIO



Ilmo. Sr. D. Miguel Andérez López.

PRIMERA PARTE

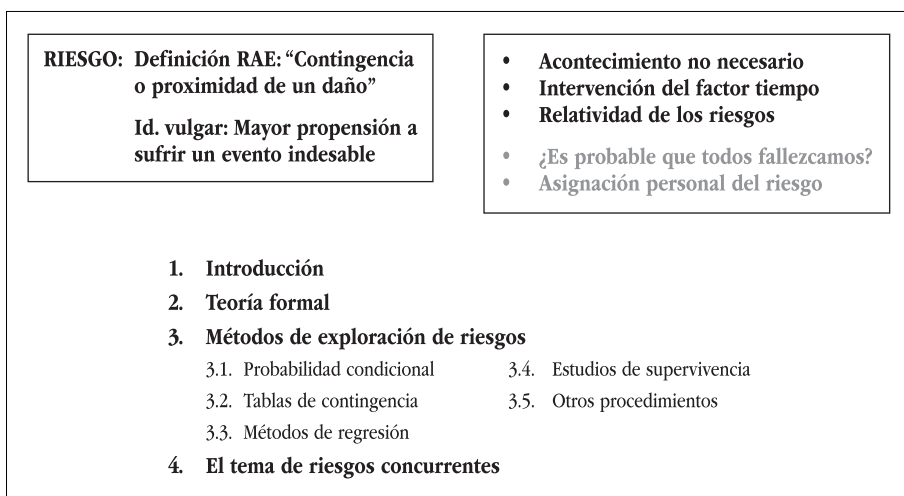
ENFOQUE BIOMATEMÁTICO DEL ESTUDIO DEL RIESGO

Desarrollaremos esta primera parte, en un tiempo aproximado de veinte minutos, mediante el comentario de nueve proyecciones acompañadas de los correspondientes comentarios. En este escrito se presentan cada una de dichas imágenes que irán seguidas de una breve explicación.

Según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, el Riesgo es la contingencia o proximidad de un daño. En términos vulgares sería una mayor propensión a sufrir un acontecimiento indeseable, y es en este último sentido como adquiere pleno valor en el ejercicio de la Medicina.

Este acontecimiento, adverso ciertamente, no necesariamente se produce. Por lo común se cree que en cierto modo es función del tiempo, de tal manera que la probabilidad de que sobrevenga es mayor a medida que vamos considerando espacios de tiempo más prolongados. También tiene un valor relativo, de ahí la plena vigencia de lo que conocemos como *comparación de riesgos*.

Figura 1. Valoración de factores de riesgo

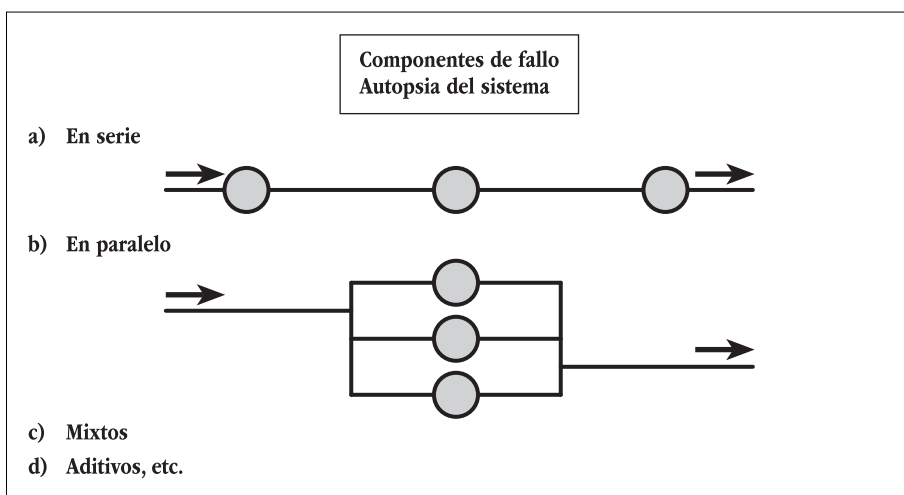


Prentice y Hall, Barlow. 1960

Un ejemplo que puede ayudarnos a comprender este concepto es la probabilidad de que todos fallezcamos algún día. Esta probabilidad es igual a uno, o sea que se trata de un suceso seguro, pese a lo cual la muerte como elemento de riesgo sólo entra en consideración al elaborar un pronóstico sobre algún paciente, y siempre formulamos este pronóstico asignando un tiempo y la correspondiente probabilidad a este suceso. Así, por ejemplo, si decimos que un determinado enfermo fallecerá *probablemente* en un plazo inferior a seis meses, estamos dentro del contexto de este tema. La evaluación de riesgos puede tener sentido a nivel de colectividades, si bien es más frecuente realizarla sobre personas determinadas en momentos dados.

Los métodos utilizados en la exploración de riesgos quedan enumerados en la precedente figura, pero en general no formarán parte de esta exposición que queda limitada a aspectos muy elementales de la cuestión que nos ocupa y que pretende desenvolverse en el área de las ciencias médicas. Finalmente, dedicaremos unas palabras a los denominados *Riesgos concurrentes* o «Competing Risks», pero antes proporcionaremos unos fundamentos de la construcción formal del estudio de riesgos.

Figura 2. Tipos básicos de sistemas.



Sobre este sencillo esquema se comenzó a elaborar el método matemático del estudio del riesgo. De todos es conocido que para que se transmita un estímulo (que puede ser una corriente eléctrica por ejemplo) en el sentido de las flechas es precisa la integridad de todos los elementos que forman un sistema montado en serie, mientras que basta con que funcione uno solo de los elementos del sistema montado en paralelo.

El organismo del ser vivo se puede definir como un conjunto aditivo de sistemas mixtos, es decir una yuxtaposición teórica de células, tejidos, sistemas y aparatos, según el concepto habitual en ciencias básicas de la salud. Lo más característico de los sistemas aditivos es que su fallo sucede cuando deja de funcionar un número determinado de elementos de los mismos, elementos que pueden medirse por su cantidad pero también por sus cualidades o funciones específicas.

En Investigación Operativa, rama de las ciencias matemáticas, se puede estudiar «a posteriori» el fallo de un conjunto de elementos integrados mediante un procedimiento que se llama *Autopsia del sistema*, de claro parecido con la necropsia post mortem.

Para dar expresiones numéricas a lo que estamos comentando, haciendo *manejables* estos conceptos, hay que establecer lo que conocemos con el nombre de *Funciones de Riesgo*, de naturaleza matemática.

Figura 3. Funciones de riesgo.

Sea la función $y = x^2$

Su derivada es $y' = 2x$

Sea ahora la función $f(x) = 2x$

Su integral es $F(x) = x^2 + C$ (C es una constante)

Una función tiene, en general, una sola derivada
Pero una función tiene INFINITAS integrales

¿Qué pasa cuando la función es exponencial? Veámoslo:

$$e^{\int f(x)dx} = e^{F(x)+C} = e^{F(x)} \times e^C = e^{F(x)} \times K = K \cdot e^{F(x)} = K \cdot G(x)$$

¡Efecto multiplicativo!

Dependiente de los valores de C , y por lo tanto de los de K
Por lo que el cálculo de la probabilidad a partir del riesgo...
ES IMPOSIBLE A MENOS QUE SE CONOZCAN C ó K

Estas funciones son básicamente dos: la de supervivencia y la de riesgo, existiendo relaciones mutuas entre ellas.

- **Función de supervivencia.** Expresa la probabilidad de que el acontecimiento desfavorable, el *Fallo*, que puede ser el exitus del paciente o la aparición de determinada complicación, se produzca antes de un tiempo

preestablecido. Dado que es una probabilidad, sus valores se encuentran dentro del intervalo cerrado $[0; 1]$

- **Función de riesgo.** Adopta la expresión que en el gráfico se puede ver, donde Δt representa un intervalo pequeño de tiempo que sistemáticamente tiende al límite cero sin llegar a alcanzarlo. Esta función no es una probabilidad ni tampoco es una derivada, aunque pueda tener relación con ambas, considerándose como una *Función potencial*.

Estas dos funciones están íntimamente relacionadas. De la primera de ellas se puede deducir matemáticamente la segunda, pero ¿se puede deducir la supervivencia a partir de un riesgo determinado? Aunque muchas veces la respuesta es afirmativa, no siempre sucede esto. Para comprenderlo precisa un recordatorio rápido y sucinto de algunos conocimientos de nuestra enseñanza preuniversitaria.

Figura 4. Recordatorio elemental sobre integrales.

Sea la función $y = x^2$ Sea ahora la función $f(x) = 2x$ Su integral es $F(x) = x^2 + C$ (C es una constante)	Su derivada es $y' = 2x$
Una función tiene, en general, una sola derivada Pero una función tiene INFINITAS integrales	
¿Qué pasa cuando la función es exponencial? Veámoslo:	
$e^{\int f(x) dx} = e^{F(x)+C} = e^{F(x)} \times e^C = e^{F(x)} \times K = K \cdot e^{F(x)} = K \cdot G(x)$	
¡Efecto multiplicativo! Dependiente de los valores de C, y por lo tanto de los de K Por lo que el cálculo de la probabilidad a partir del riesgo... ES IMPOSIBLE A MENOS QUE SE CONOZCAN C ó K	

El postulado para comprender la gráfica precedente es que una función suele tener una sola derivada, diríamos una «primera derivada», pero tiene «infinitas» integrales. Basta contemplar las líneas superiores de la Figura 4 y tener en cuenta que la derivada de una constante es cero, para que aparezca claro lo que estamos comentando, que queda recogido en el primer recuadro de la gráfica.

Las cosas se pueden complicar un poco cuando consideramos funciones exponenciales, muy frecuentes por otra parte en Ciencias de la Salud. Apare-

cen más claras si tenemos en cuenta que la integral de $f(x)$ es $F(x) + C$, y que el producto de potencias de la misma base (el número e en el caso de una función exponencial) es la misma base elevada a un exponente suma de los exponentes de los factores. Aquí, dado que es una constante $e^c = K$ y que $e^{F(x)}$ es otra función de x , o sea $G(x)$, no tiene que haber dudas para interpretar el segundo recuadro de la figura ni tampoco la conclusión resaltada en las dos últimas líneas de la misma.

La función de supervivencia se estudia, entre otros procedimientos, mediante la técnica de Kaplan–Meier, sobradamente conocida y que admite una representación gráfica que se ha hecho popular y que aparece en la Figura 5. No olvidemos que, consecuentemente con lo anotado más arriba, esta técnica evalúa probabilidades.

La función de riesgo se estudia por varios métodos entre los que ha alcanzado una importancia primordial el denominado *Regresión de Cox*. Ahora ya no podemos hablar de probabilidades de que ocurra o no determinado evento sino del riesgo de experimentarlo en las condiciones que forman el marco del estudio, y que este riesgo oscila entre cero e infinito, si bien en la práctica no llega a alcanzar los extremos de este intervalo.

En las dos figuras siguientes materializamos estas ideas sin extendernos en ulteriores comentarios, debido por una parte a su naturaleza esencialmente matemática y por otra a la obligada limitación del tiempo de que disponemos.

Figura 5. Estudio clásico de supervivencia (no necesariamente exitus).

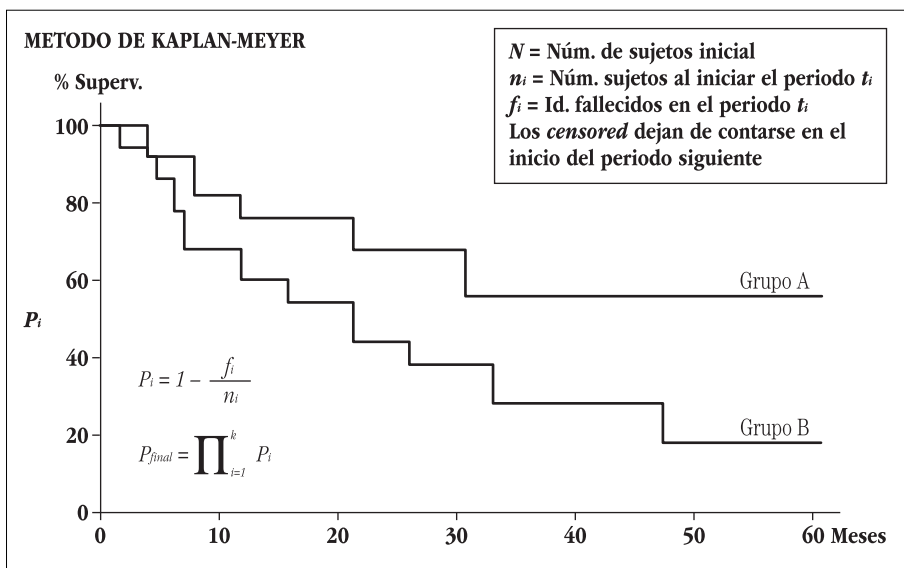


Figura 6. Regresión de Cox (mide riesgos).

Fórmula general:
$$h(t, X) = h_0(t) \times \exp \left[\sum_{i=1}^n b_i X_i \right]$$

Relación de riesgos:
$$HR = \frac{h(t, X)}{h(t, Y)} = \exp \left[\sum_{i=1}^n b_i (X_i - Y_i) \right]$$

Si hay un solo factor de riesgo,
 $X_1 = 1$, $X_2 = 2$, tenemos:
$$HR = \frac{e^{b \cdot X_1}}{e^{b \cdot X_2}} = \frac{e^b}{e^0} = e^b$$
 Como en la regresión logística

Propiedad PH:

Constancia de HR. Propiedad PH (Proportional Hazard)
 ¿Qué hacer si no se cumple?

RIESGOS CONCURRENTES (Competing risks)

Las dos técnicas expuestas cuentan para su implementación con programas estadísticos en los principales servicios asequibles al médico (BMDP, SPSS, etc). Únicamente señalaremos que es necesario cuando trabajamos sobre la regresión de Cox el establecer si se cumple o no la llamada *Propiedad PH* o de proporcionalidad de riesgos, ya que los procedimientos estadísticos a emplear son diferentes en un caso o en el otro, pero esto se sale también de nuestros propósitos en esta exposición.

Figura 7. Riesgos concurrentes (*Competing Risks*, Riesgos competitivos).

**Ejemplo: Riesgo de exitus, CR, bajo tres riesgos simultáneos:
 Vejez, Rv; Hipertensión arterial, Rh; Diabetes mellitus, Rd**

El CR es "aditivo", pero en general no cumple que: $CR = Rv + Rh + Rd$ Pero sí que: $CR = Rv \cup Rh \cup Rd$

FÓRMULA ÚTIL: (Trabajando con probabilidades de exitus a 10 años)

$$CR = (Rv + Rh + Rd) - [(Rv \times Rh) + (Rv \times Rd) + (Rh \times Rd)] + (Rv \times Rh \times Rd)$$

Así, si valoramos: $Rv = 0.8$; $Rh = 0.3$; $Rd = 0.2$, resulta:

$$CR = (0.8 + 0.3 + 0.2) - [(0.8 \times 0.3) + (0.8 \times 0.2) + (0.3 \times 0.2)] + (0.8 \times 0.3 \times 0.2) = 0.888$$

Obsérvese que también $(1 - Rv) (1 - Rh) (1 - Rd) = (1 - CR) = 0.112$

Efectos a tener en cuenta:

- Colinealidad: variables estrechamente relacionadas.
- Interacción: potenciación o reducción de efectos.
- Confusión: elementos no tenidos en cuenta (ejemplo de la genética)

El tema de ajuste de datos

Necesario cuando no son comparables las variables que entran en juego

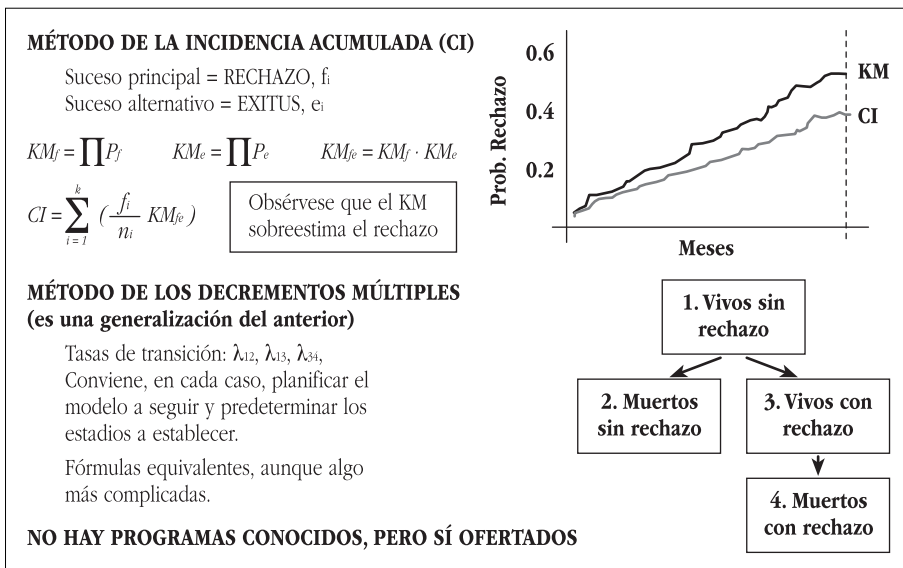
RIESGOS CONCURRENTES

Traducidos defectuosamente como «riesgos competi-tivos» de la expresión *Competing Risks*, son hoy día objeto de particular atención en muchos ambientes médicos, dado que responden a una indiscutible realidad: las polipatologías que presentan muchos pacientes.

Este tipo de riesgos se presenta bajo dos aspectos distintos: por una parte la concurrencia de riesgos diferentes capaces cada uno de ellos de causar determinado fallo (no necesariamente la muerte), y por otra la posible aparición de dos o más fallos diferentes ante una o varias causas de enfermedad. Ejemplo de lo primero sería el riesgo de fallecimiento en un paciente anciano con diabetes e hipertensión, y de lo segundo los riesgos de rechazo y/o de exitus en un paciente trasplantado.

En la Figura 7 se presenta un esquema del primero de estos supuestos donde se muestra que el riesgo total no es suma de los riesgos concurrentes simultáneamente, y que su valoración sigue en general las reglas algebraicas de manejo de conjuntos que no son disjuntos sino que pueden tener elementos comunes o compartidos. La Figura está lo suficientemente clara como para no requerir explicaciones suplementarias siempre y cuando la examinemos con atención y tomándonos tiempo para reflexionar sobre ella. Pasamos por alto lo relativo a los efectos perturbadores de datos y el subsiguiente ajuste de los mismos, que se mencionan en la parte inferior.

Figura 8. Estimación de los competing risks



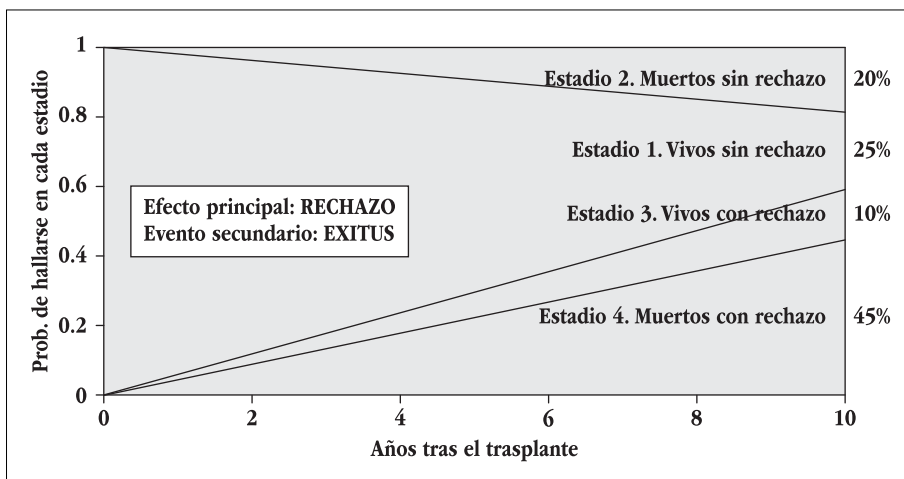
Ahora lo que consideramos es la posibilidad de dos eventos desfavorables diferentes a consecuencia de una misma causa de riesgo, concretamente un trasplante, que puede dar lugar posteriormente a un rechazo o incluso a la defunción del paciente. A efectos de entendernos, denominamos suceso principal al rechazo y suceso alternativo al fallecimiento.

Dos son los procedimientos utilizados entre nosotros: el método de la **incidencia acumulada** y el de los decrementos múltiples. En el primero las fórmulas, susceptibles de ser introducidas en un programa de ordenador, son muy similares a las usadas en el método de Kaplan–Meier. Es más, se pueden efectuar ambos métodos sobre los mismos casos, observándose en la reproducción gráfica simultánea de los resultados que el Kaplan–Meier sobreestima ligeramente el riesgo de rechazo.

El método de los **decrementos múltiples** requiere una planificación previa del modelo a evaluar, planificación que puede verse en la parte inferior derecha de la Figura última. Las fórmulas utilizadas ahora son algo más complejas que en caso anterior pero en modo alguno inasequibles, habiendo la posibilidad de hacerse con alguno de los programas que se ofertan a este respecto. Este tipo de valoración de riesgos ha sido estudiado particularmente por Nelson y Aalen.

En la Figura 9 se presenta un resultado esquematizado del supuesto estudio en forma de gráfico de resultados del método de los decrementos múltiples. El área del rectángulo que expresa la superficie total del área examinada aparece dividida en cuatro partes, no necesariamente separadas por líneas rectas, partes que corresponden a las cuatro suposiciones del modelo de la Figura 8, y que no creemos que necesite ninguna explicación dada la claridad de la representación.

Figura 9. Gráfico decrementos múltiples (Competing Risks. Nelson y Aalen).



Con lo que precede hemos pretendido proporcionar una panorámica, ciertamente que bastante parcial, del estado actual de los procedimientos de evaluación del riesgo en Ciencias de la Salud, procedimientos que, aunque tengan apariencia de novedosos, datan de los estudios de Barlow y de Prentice y Hall en 1960.

OBSERVACIÓN PARA LOS LECTORES

Conviene colocar en su contexto lo que antecede a fin de que quienes no estuvieron presentes en la Sesión de la Real Academia de Medicina de Zaragoza donde se trataron estos temas puedan tener un conocimiento de la misma.

La idea fundamental de esta intervención fue únicamente comentar los fundamentos teóricos sobre los que se sustentan los estudios de los factores de riesgo y sus consecuencias individuales y estadísticas. En riesgo se comenta, por consiguiente, después de haber definido sus dos funciones básicas, la de supervivencia y la de riesgo.

La función de supervivencia, como se indica en la Figura 3, es la **probabilidad** de el fallo no se produzca antes de un tiempo determinado, t .

La función de riesgo es el límite del cociente que allí podemos ver. El **numerador** de la fracción que lo expresa es una probabilidad **condicionada**: probabilidad de que si el fallo no ha ocurrido antes del tiempo t , pueda ocurrir en el tiempo $t + \Delta t$. Cuando este Δt tiende a cero, el valor que asignamos al riesgo es precisamente límite de este cociente.

En las relaciones mutuas entre ambas funciones, en el mismo esquema, figura una expresión diferencial en la primera de ellas y una expresión integral en la segunda, ambas someramente comentadas en la Sesión de la Real Academia.

Se situó fuera de contexto todo tipo de investigación clínica sobre factores de riesgo. No se mencionan, por consiguiente, términos tan conocidos como la diferencia de riesgos, la razón de riesgos y el odds ratio. Mucho menos se habló de metanálisis sobre trabajos que estudian estos aspectos. Tampoco se desarrolló ninguno de los métodos que aparecen en el apartado 3 de la Figura 1.



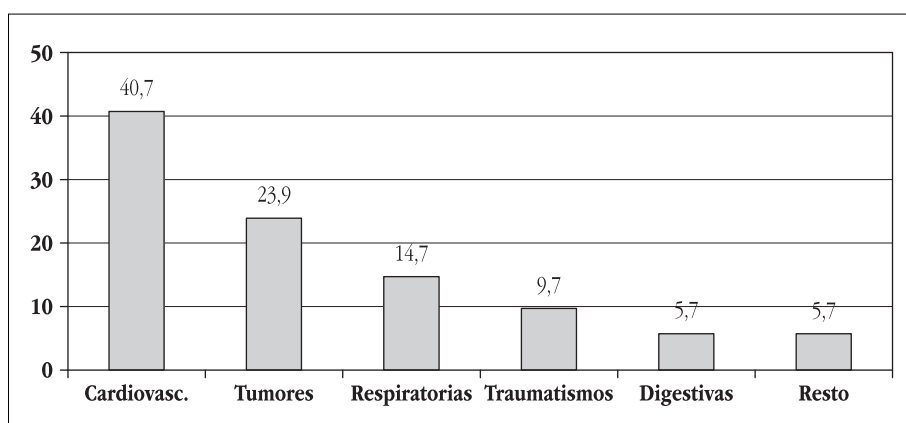
Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero.

SEGUNDA PARTE

ALGUNOS ASPECTOS DEL RIESGO Y DE LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULARES

Los avances de la medicina en los últimos años están fuera de toda duda. La duración de la vida humana se ha incrementado. La esperanza de vida para una persona en los comienzos del siglo XX no superaba los 45 años. Hoy en los países desarrollados es aproximadamente de 80 años. Muchas de las enfermedades consideradas históricamente como incurables, hoy han dejado de serlo. Pero, si nos atenemos a las enfermedades cardiovasculares, el panorama es aparentemente muy distinto. Las enfermedades del corazón y de sistema circulatorio en general son la causa de más del 40 por ciento de los fallecimientos en España (Figura 1), como en los demás países desarrollados. La hipertensión arterial, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardiaca y los accidentes cerebro-vasculares han incrementado su prevalencia, convirtiéndose en diagnósticos habituales en nuestras poblaciones, causantes de sufrimiento, de muerte y también de un enorme consumo de medios presupuestarios en forma de gastos farmacéuticos, hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas, incapacidades laborales temporales o permanentes, etc.

Figura 1. Proporción de las diferentes causas de mortalidad en España en 2004.



Fuente: INE 2006

La cardiopatía isquémica (infarto de miocardio, principalmente) es tres veces más frecuente como causa de muerte que hace cuatro décadas. ¿Cuál es la razón de esta aparente contradicción? ¿Por qué, cuando las grandes plagas históricas de la humanidad están en retirada, surgen las enfermedades cardiovasculares como la epidemia del siglo pasado y del actual? Son varias las razones que podemos aducir en un intento de aclarar este hecho sorprendente. Por un lado, las enfermedades cardiovasculares aumentan con la edad, de forma que su frecuencia se duplica aproximadamente cada década de vida, es decir, entre 1000 personas de 60 años, hay el doble de enfermos cardiovasculares que entre 1000 personas de 50 años. No es por tanto extraño que, al haberse incrementado la expectativa de vida, se haya multiplicado la frecuencia de las enfermedades cardiovasculares. En otras palabras, hoy tienen enfermedades cardiovasculares en general personas de más de 60 años, y este grupo era casi inexistente hace solo un siglo. Por otro lado, el aumento exponencial de las enfermedades cardiovasculares, que fue especialmente patente después de la Segunda Guerra Mundial (1939–1945), favoreció el desarrollo de la investigación médica dirigida a conocer su frecuencia real en las distintas poblaciones y sus posibles factores causales, como punto de partida para su prevención y tratamiento. De esta forma se pudo relacionar la presencia de determinados datos biológicos y hábitos adquiridos con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Esto dio lugar al conocimiento de los llamados **«factores de riesgo»** cardiovasculares. Aunque se han descrito más de 200, los principales son unos pocos, que son los responsables en más del 90 % de las enfermedades cardiovasculares. Unos son inmodificables, como son la **edad, el sexo masculino y la herencia**. Otros pueden ser modificados y son los que en la práctica han de ser tenidos en cuenta en la prevención cardiovascular: **hipertensión arterial, colesterol elevado, diabetes, obesidad y hábito de fumar**. Así mismo, hemos de mencionar otro factor al que cabe atribuir una importante participación en el aumento de las enfermedades cardiovasculares, que no es otro que la **disminución en la actividad física (sedentarismo)**. El sedentarismo favorece la obesidad, así como la manifestación de los demás factores de riesgo, como es el caso de la diabetes, de las modificaciones adversas del colesterol e incluso de una mayor propensión a la hipertensión arterial.

Hay determinados factores psicológicos y ambientales que pueden contribuir de forma importante en la determinación del riesgo cardiovascular. No obstante, el estrés entendido como la tensión síquica unida a la actividad humana, parece contribuir a la aparición de procesos cardiovasculares agudos como factor precipitante, más que como factor causal de las alteraciones vasculares arterioscleróticas (Figura 2).

La prevención cardiovascular sobre la población debe ir orientada a la reducción los factores de riesgo. Esta prevención hoy sabemos que no

Figura 2. Los factores de riesgo cardiovascular.

No modificables	Modificables
Edad	Hipercolesterolemia
Sexo masculino	Hipertensión arterial
Herencia	Diabetes
	Obesidad
	Síndrome metabólico
	Tabaquismo
	Sedentarismo
	Otros (Estrés, factores psico-sociales, etc.)
	Etc.

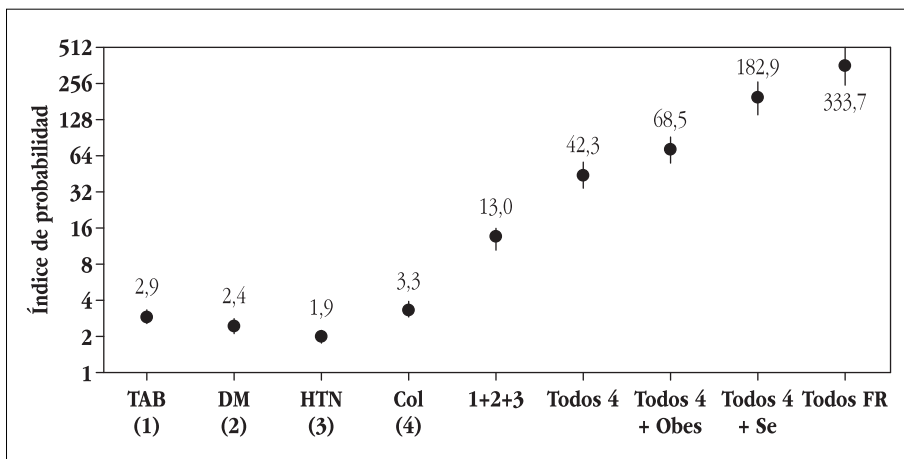
debe demorarse. Algunas alteraciones iniciales de la arteriosclerosis pueden observarse ya en la infancia. La prevención cardiovascular en las personas que todavía no tienen manifestaciones de la enfermedad se denomina **prevención primaria**, en tanto que una vez aparecidos los síntomas de la enfermedad cardiovascular, la prevención de nuevos episodios deteniendo en lo posible la evolución, se denomina **prevención secundaria**. El conocimiento de los factores de riesgo y su aplicación a la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares se basa en múltiples estudios sobre las poblaciones de los distintos países, que comprende a cientos de miles de individuos observados durante muchos años, en algunos casos durante más de 50 años, como es el caso del estudio de Framingham, modelo de estudios longitudinales, llevado a cabo en la población de este nombre en los Estados Unidos de América, que se inició en 1948 y que sigue en la actualidad produciendo una información muy valiosa.

Los factores de riesgo, cuando se suman, multiplican el riesgo. Quiere esto decir que es relativamente menos peligroso tener un solo factor de riesgo a un alto nivel, por ejemplo: un colesterol de 300 mgs %, que tener dos o tres al un nivel más bajo. En el ejemplo anterior: un colesterol de 230 mgrs %, más una hipertensión de 14,5 centímetros de mercurio para la presión sistólica, más fumar 10 pitillos al día (Figura 3).

El colesterol es un componente muy difundido en el organismo de los animales. Es necesario para la construcción de muchas estructuras, síntesis de hormonas, producción de bilis, etc. No obstante, para cumplir estas funciones, bastaría con niveles de colesterol en sangre muy inferiores a los que consideramos normales. Por otro lado, desde hace años sabemos que la elevación del colesterol en la sangre por encima de los niveles normales incrementa el riesgo de

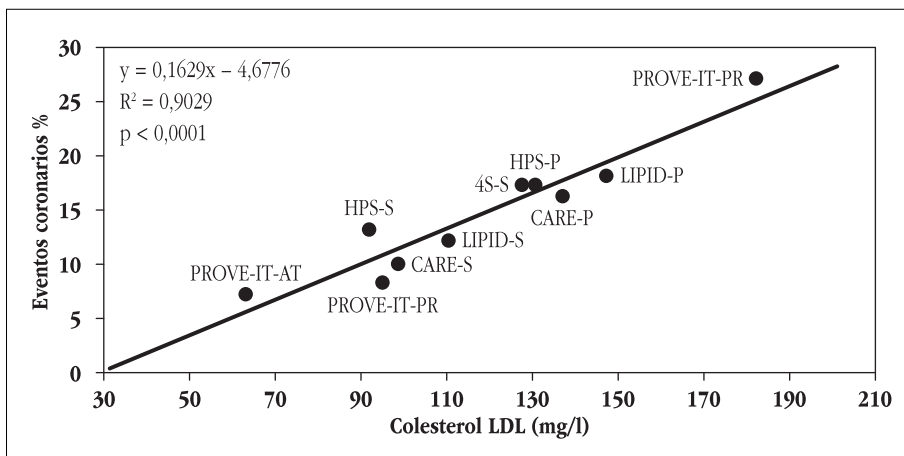
padecer arteriosclerosis y sus consecuencias: infarto de miocardio, ataques cerebro-vasculares y obstrucción de las arterias periféricas. En los estudios de prevención tanto primaria como secundaria se ha podido demostrar que la reducción del riesgo asociado al descenso del colesterol es una función lineal y continua, de forma que podríamos decir que «cuanto más bajo, mejor» (Figura 4).

Figura 3. Impacto de los factores de riesgo. Estudio INTERHEART.



YUSUF S., et al.: *Lancet*, 364:937-952. 2004.

Figura 4. Relación entre los valores de colesterol y la morbi-mortalidad coronaria (cuanto más bajo, mejor...).



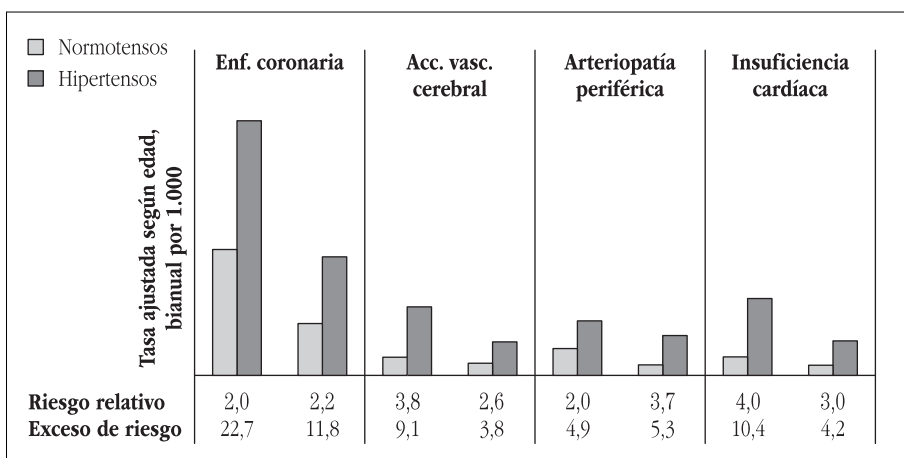
O'KEEFE, J.H.; et al.: *JACC*, 43:2142. 2004

No todo el colesterol transportado por la sangre es nocivo. Una parte, el llamado **colesterol HDL**, favorece el transporte y la eliminación del colesterol y por lo tanto es un colesterol «beneficioso». La mayor parte del colesterol que circula por la sangre no procede de los alimentos, sino que es producido por el propio organismo. Por ello, la reducción del colesterol de la dieta suele ser insuficiente para el tratamiento de las elevaciones del colesterol. Es deseable en prevención cardiovascular que el colesterol en sangre no supere los 200 mgs %. Cuando está elevado moderadamente, hasta 250 mgs % puede ser suficiente el establecimiento de una dieta pobre en grasas procedentes de animales, fundamentalmente mamíferos: tocino, grasa de la carne, vísceras, embutidos, leche entera y sus derivados: mantequilla, quesos grasos. La yema del huevo tiene un alto contenido en colesterol, por lo que se recomienda en personas con el colesterol elevado no tomar más de uno o dos huevos por semana. Son aconsejables prácticamente todos los alimentos de origen vegetal: frutas, verduras, legumbres, patatas, arroz etc. También son aconsejables los pescados de cualquier tipo, tanto blancos como azules. De carne se permitirán raciones moderadas de carne magra, sin grasa o de ave sin piel. También son permitidos la leche y sus derivados descremados. Si a pesar de estas medidas, unidas a otras medidas generales, como el aumento de la actividad física o el tratamiento y corrección de la obesidad, no se consigue normalizar los valores de colesterol en sangre, puede estar indicado, especialmente en grupos de alto riesgo, el administrar fármacos que reduzcan el colesterol, siempre por indicación y estricto control médico. La reducción de los valores de colesterol elevado, mediante medidas generales y en su caso mediante la oportuna medicación, ha demostrado ampliamente la eficacia en la reducción del riesgo cardiovascular. Aproximadamente por cada 1 % de reducción del colesterol se reduce un 2% el riesgo.

La hipertensión arterial afecta hasta al 30% de la población. Y a más de la mitad de las personas de 60 años o mayores. Los pacientes con hipertensión arterial soportan un riesgo cardiovascular que al menos duplica el de la población normotensa (Figura 5). En la etiología de hipertensión arterial intervienen de forma importante la herencia, edad, la obesidad y el sedentarismo, así como una dieta inadecuada rica en sal y alimentos grasos. Nuestra alimentación contiene mucha más sal (cloruro sódico) de la que necesitamos. Una dieta sin sal del condimento y en la que se eviten los alimentos salados (conservas, salazones, embutidos, jamón salado, etc.) contiene sobradamente el cloruro sódico que necesitamos. Por ello en prevención cardiovascular debe recomendarse la reducción de la sal en la alimentación. En las personas hipertensas lógicamente esta reducción debe ser más estricta que en las no hipertensas. Las bebidas alcohólicas, tomadas con la debida moderación, es decir no más de una o dos raciones diarias (por ejemplo: dos cervezas o dos vasitos de vino), no producen modificaciones en los niveles de la presión arterial. La realización de ejer-

cicio físico, de acuerdo con las posibilidades y circunstancias personales de cada uno (edad, sexo, entrenamiento previo, situación cardiovascular, situación de los huesos y articulaciones, etc.) es útil en la prevención de la hipertensión arterial y ayuda a su mejor control en los pacientes hipertensos. En los hipertensos la normalización de las cifras de tensión arterial reduce significativamente el riesgo de padecer cardiopatía isquémica, accidentes vasculares cerebrales y otras manifestaciones de arteriosclerosis, hasta aproximarlos al riesgo de las personas con tensión arterial normal.

Figura 5. Los pacientes hipertensos tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.



KANNEL, W.B.: *JAMA*, 275(24):1571-1576. 1996.

La diabetes es una enfermedad muy frecuente, ya que afecta al más 5% de la población en los países desarrollados con una clara tendencia epidemiológica a incrementarse en todo el mundo (Figura 6).

En esta enfermedad está alterada la utilización de la glucosa (azúcar) por carencia o por mal funcionamiento de la insulina («resistencia insulínica»). En la forma de diabetes más frecuente, que es la diabetes tipo 2, la insulina se produce en cantidad normal e incluso aumentada, pero los tejidos han adquirido una «resistencia» a su acción. Es una enfermedad fundamentalmente de origen genético y por ello hereditaria, pero frecuentemente solo se manifiesta cuando la persona aumenta de peso. La diabetes favorece las alteraciones de las arterias y dentro de estas alteraciones la más importante es la llamada macroangiopatía, que es la arteriosclerosis. Por ello, entre los diabéticos son muy frecuentes las enfermedades cardiovasculares: infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, obstrucción de las arterias periféricas, etc. (Figura 7).

Figura 6. Prevalencia de Diabetes en adultos (edad ≥ 20 años) por año y países.

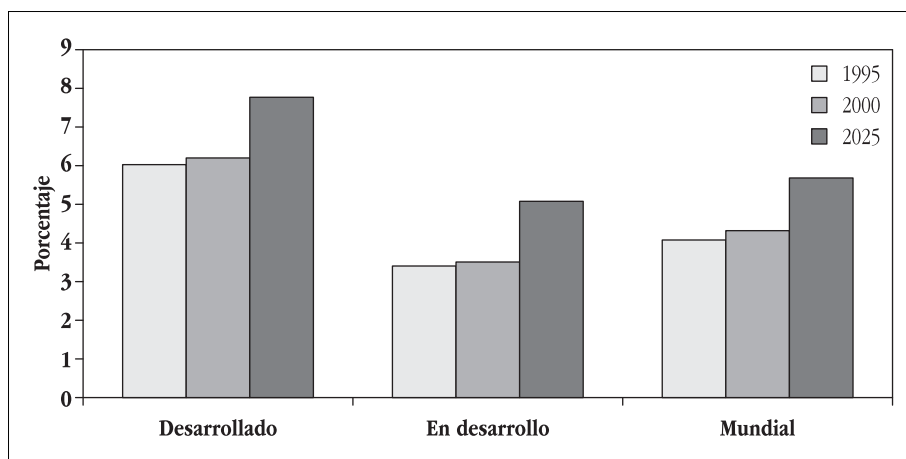
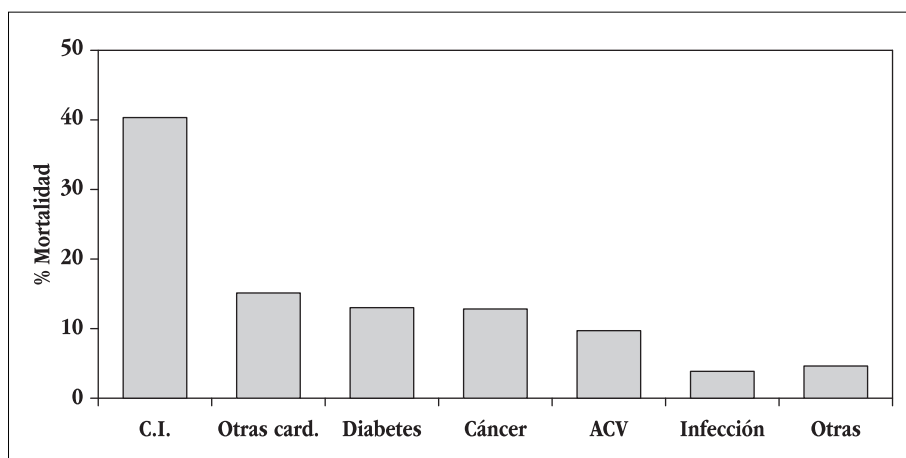


Figura 7. Mortalidad en personas con diabetes: causas de muerte.



GEISS, L.S.; et al.: *Diabetes in America*. 2nd ed., 1995. Chap. 11.

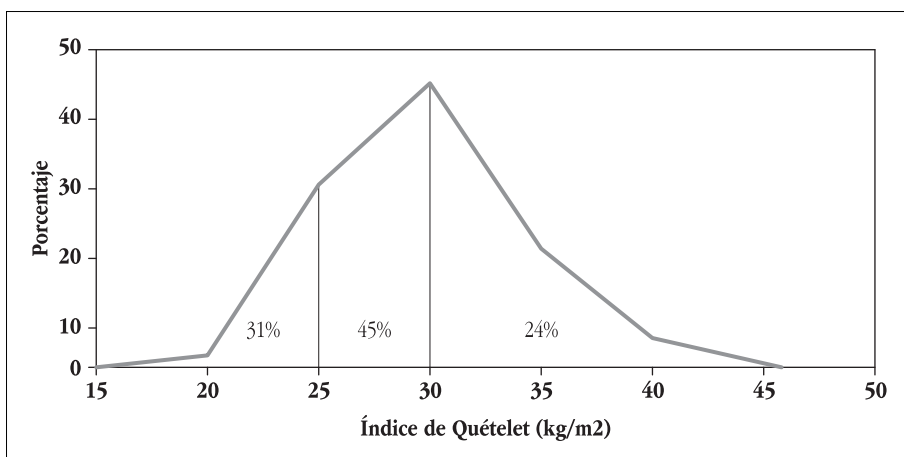
La diabetes se asocia con mayor frecuencia de la esperada en una población no diabética a otros factores de riesgo: hipertensión, alteraciones del metabolismo del colesterol y otras grasas, y obesidad.

El tratamiento adecuado de la diabetes previene parcialmente las complicaciones cardiovasculares de la misma, sobre todo las alteraciones a nivel de los pequeños vasos o «microangiopatía». La reducción del riesgo cardiovascu-

lar en el paciente diabético es fruto del control estricto de todos los factores de riesgo asociados a la diabetes: tabaquismo, hipertensión, obesidad y alteraciones del colesterol.

La obesidad es el aumento de peso sobre el considerado como normal, por aumento de la grasa corporal. Se puede valorar la obesidad por medio del llamado índice de masa corporal (IMC), que es resultado de dividir el peso en kilos por la talla en metros elevada al cuadrado. Un IMC normal es menor de 25. Entre 25 y 27 deberíamos hablar de «sobrepeso» reservando el término obesidad para IMC mayores de 27 ó 30 (estas dos cifras son utilizadas como referencia para la definición de obesidad). El sobrepeso y la obesidad afectan a la mayoría de la población en los países desarrollados y en vías de desarrollo (Figura 8).

Figura 8. La obesidad como problema de salud pública.



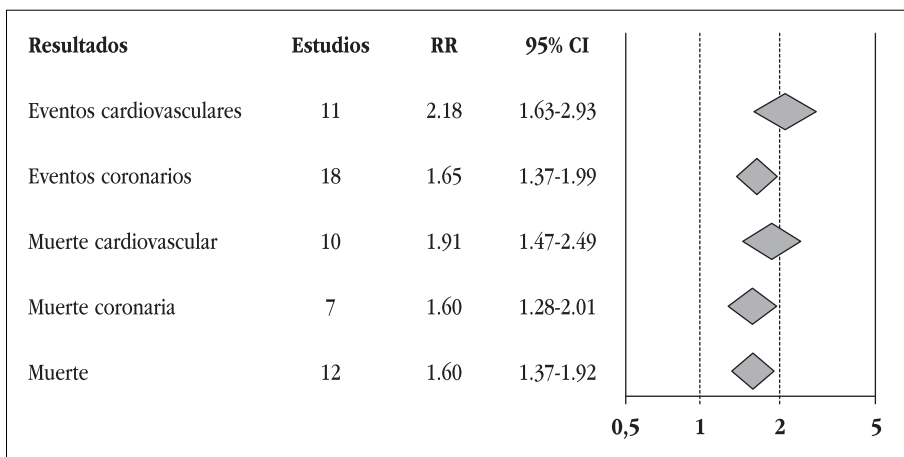
BENEGAS, J.R.; et al. 2003

La obesidad es un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. Además el aumento de peso facilita la aparición o el incremento de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, la diabetes y los trastornos del colesterol.

La asociación de obesidad con hipertensión, diabetes y alteraciones en el metabolismo de las grasas constituye el llamado «**síndrome metabólico**». Es muy frecuente entre la población, tanto en países desarrollados, como en algunos en vías de desarrollo, y debe considerarse como un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares (Figura 9). Es importante saber que la obesidad en estos pacientes es de tipo «central», es decir, con tendencia a acumular grasa alrededor de la cintura. Para detectar la presencia de

obesidad de tipo «central», se mide con una cinta métrica el perímetro del abdomen aproximadamente a la altura del ombligo. Hay obesidad «central» cuando este perímetro es de 102 centímetros o más en el hombre y de 88 centímetros o más en la mujer.

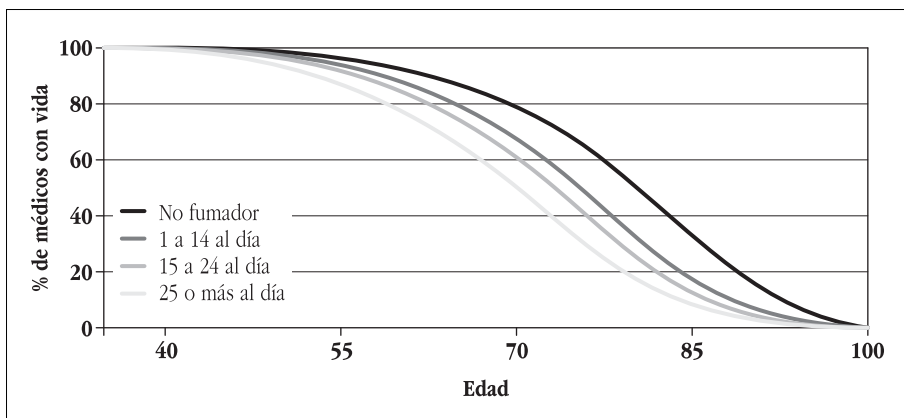
Figura 9. Síndrome metabólico. Impacto sobre los diferentes eventos vasculares.



GAMI, A.: *J Am Coll Cardiol*, 49:403-14. 2007.

La prevención de la obesidad debe ser una preocupación en sanidad pública. Dicha prevención debe llegar al ámbito escolar, ya que la mayor parte de las obesidades se inician en la infancia.

El tabaco es un factor de riesgo de primer orden no solo para las enfermedades cardiovasculares, sino también para otras muchas enfermedades, entre las que cabe destacar las del aparato respiratorio, fundamentalmente la bronquitis crónica y el cáncer de pulmón. El fumar acorta la vida en unos 10 años, como han puesto de manifiesto diversos estudios de población. A la edad de 85 años llega el 40 por ciento de los no fumadores y solo el 10 por ciento de los grandes fumadores (Figura 10). Ateniéndonos a las enfermedades cardiovasculares, el fumador al menos duplica el riesgo de padecerlas con respecto a los no fumadores. Esto es cierto tanto para el infarto de miocardio como para los ataques cerebro-vasculares, la insuficiencia cardíaca y la obstrucción de las arterias periféricas. Por otro lado, el abandono del hábito de fumar, hace disminuir el riesgo en poco tiempo, pero no llega a igualarse dicho riesgo al de los no fumadores hasta 10 años después de haber dejado de fumar. La medida preventiva más útil y barata en sanidad pública es abstenerse de fumar. El dejar de fumar después de un primer episodio cardiovascular, se sigue de un beneficio importante en el curso de los siguientes años, con reducciones de la mortalidad de entre el 24 y

Figura 10. Relación entre el hábito tabáquico y longevidad.

Am Pbis Health Study, 2001.

el 60% con respecto a los que continuaron fumando (Figura 11). Por otro lado, sabemos que los no fumadores sometidos a un ambiente con humo de tabaco, adquieren un mayor riesgo cardiovascular. Son los llamados «fumadores pasivos», cuyos derechos eran conculcados hasta ahora. La reciente legislación que prohíbe fumar en los lugares públicos, restituye los derechos de los no fumadores y es una medida de largo alcance en la mejora de la salud de la población. Es bien sabido que el tabaco produce adicción, como otras drogas, tal vez mayor incluso que la heroína. Por ello dejar de fumar no es fácil y en muchos casos, además de la motivación personal y de la fuerza de voluntad, se necesita el apoyo del personal sanitario entrenado en este cometido.

Figura 11. Tabaco y enfermedades cardiovasculares

Reducción de la mortalidad al dejar de fumar, después de un infarto			
Estudio	Nº	Seguimiento (años)	Red. mortalidad
SPARROW et al.	202	6 años	60%
ABERG et al.	938	10 años	38%
SALONEN	523	3 años	40%
HERMANSON et al.	1.893	6 años	24%

www.portalesmedicos.com. Unidad de Epidemiología, H.U. Carlos III.

El **sedentarismo** o inactividad física es un problema creciente en las poblaciones desarrolladas, que emerge ya en los años de infancia y que constituye por sí mismo un importante factor que aumenta el riesgo cardiovascular, principalmente favoreciendo la aparición o la agravación de factores de riesgo clásicos (hipertensión, obesidad y diabetes) (Figura 12). Sabemos que la realización de ejercicio físico moderado constituye una de las medidas preventivas y terapéuticas más eficaces en el control de los factores de riesgo, así como en la prevención cardiovascular.

Figura 12. Cual es el riesgo de ser sedentario.

Enfermedad	RR	
Cardiopatía isquémica	1.8 a 2.0	100%
Hipertensión arterial	1.5 a 1.7	70%
Diabetes tipo 2	1.5 a 2.6	160%
Stroke	1.3 a 3.7	270%
Osteoporosis y fracturas	1.5 a 2.0	100%
Cáncer de mama	1.4 a 1.6	60%
Cáncer de colon	1.4 a 2.0	100%
Depresión	1.4 a 2.0	100%

Am J Prev Med, 27(4)304-308. 2004 / *CMAJ*, 163(11):1435-40. 2000.

La consideración de los factores de riesgo y su cuantificación, ha permitido confeccionar a distintas asociaciones médicas a nivel internacional tablas y algoritmos de riesgo, que de una forma visual relativamente simple facilitan la clasificación de un paciente individual en relación a su riesgo cardiovascular, en categorías de riesgo: bajo, medio, alto y muy alto.

Figura 13. Modernos predictores del riesgo cardiovascular.

1. Disfunción endotelial (Doppler) 2. Espesor íntima-media carotídeo (>0.9 mm) 3. Índice tobillo / brazo de la P.A. (<0.9 >1.4) 4. Citokinas pro-inflamatorias (PCR >1 mg/l.)
--

NOVO, S.; RUSSO, R.; TOIA, P.; BUCCHERI, D.: *E Journal Card Practice*, Vol. 9. 2011.

Además, en los últimos años se puede profundizar aun más en la cuantificación del riesgo individual, mediante la adición de sencillas determinaciones clínicas e instrumentales, que referimos en la Figura 13.

Todos los esfuerzos dirigidos a un mejor conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular redundarán en grandes beneficios, mediante aplicación de estos conocimientos a la prevención cardiovascular. Parangonando lo expresado recientemente por el profesor Valentín Fuster, podríamos concluir diciendo que «cada euro gastado en prevención cardiovascular, ahorraría tres en tratamientos destinados a pacientes cardiovasculares» (ABC 26.2.2005).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

ALEGRIA, E.; CORDERO, A.; LACLAUSTRA, M.; GRIMA, A.; LEON, M.; CASASNOVAS, J.A.; LUENGO, E.; DEL RIO, A.; FERREIRA, I.: «Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS». *Rev Esp Cardiol*, 58:797–806. 2005.

BALAGUER, I.: *Cardiología Preventiva*. Barcelona, Doyma 1990.

BROTNS, C.; MORAL, I.; SORIANO, N.; RODRIGO, M.P.; KLOPPE, P.; RODRÍGUEZ, A.I.; et al.: «Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria: estudio PREseAP». *Rev Esp Cardiol*, 64:13–20. 2011.

BROTNS, C.; PERMANYER, G.; MORAL, I.; RIBERA, A.; CASCANT, P.; PINAR, J.; en nombre del Grupo de Investigación del estudio PREMISE: «Prevención secundaria del infarto de miocardio y calidad de vida relacionada con la salud». *Med Clin* 119:9–12. (Barc), 2002.

CASASNOVAS, J.A.; FERREIRA, I.J.: *Cardiología Preventiva*. Barcelona, Edika Med, 1999.

COLE, J.A.; SMITH, S.M.; HART, N.; CUPPLES, M.E.: «Systematic review of the effect of diet and exercise lifestyle interventions in the secondary prevention of coronary heart disease». *Cardiol Res Prac*, 19:2011:232–351. Dec., 2010.

CORDERO, A.; GRIMA, A.; CASASNOVAS, J.A.; LACLAUSTRA, M.; FERREIRA, I.J.; ALEGRÍA, E.: «Prevalencia del síndrome metabólico en diferentes colectivos de población laboral». *Rev Esp Cardiol*, 57(Supl 2):8–14. 2004.

«EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries». *Lancet*, 373:929–40. 2009.

«EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme». *Eur Heart J.*, 22:554–72. 2001.

FERREIRA, I.J.: «Control de la hiperlipidemia después del infarto». *Rev Latina de Cardiol*, 18:13–17. 1997.

FERREIRA, I.J.: «Cardiología Preventiva: qué se ha conseguido y qué nos depara». En: Casasnovas, J.A.; Ferreira, I.J., eds.: *Cardiología Preventiva*. Barcelona, Edika Med, 1999. Pp. 1–8.

FERREIRA, I.J.: «Principios de prevención cardiovascular: los factores de riesgo». En: Del Rio, A.; De Pablo, C.; eds.: *Ejercicio y corazón*. Madrid, Fundación Española del Corazón, 2004. Pp. 18–29.

FERREIRA, I.J.; CASASNOVAS, J.A.: «Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica: valor del control de los factores de riesgo principales». *Clin Invest Arteriosclerosis*, 8:23–25. 1996.

FERREIRA, I.J.; FERREIRA, A.I.; DEL RIO, A.; CASASNOVAS, J.A.: «La alimentación y el ejercicio físico en la hipertensión arterial». *Rev Latina Card*, 23:144–151. 2002.

FERREIRA, I.J.; LACLAUSTRA, M.; CASASNOVAS, J.A.; DEL RIO, A.: «Síndrome metabólico. Concepto. Su relación con la aterosclerosis». En: Del Rio, A.; De Pablo, C.; eds.: *Manual de Cardiología Preventiva*. Madrid, Sociedad Española de Cardiología, 2005. Pp. 131–142.

GARBER, A.J.: «Attenuating CV risk factors in patients with diabetes: clinical evidence to clinical practice». *Diabetes Obes Metab*, 4 Suppl 1:S5–S12. 2002.

GARCÍA-ORTIZ, L.; GRANDES, G.; SÁNCHEZ-PÉREZ, A.; et al.: «Efecto en el riesgo cardiovascular de una intervención para la promoción del ejercicio físico en sujetos sedentarios por el médico de familia». *Rev Esp Cardiol*, 63:1244–52. 2010.

GARCÍA-PORRERO, E.; ANDRÉS-ESTEBAN, E.; DE PABLO-ZARZOSA, C.; LEÓN-LATRE, M.: «Cardiología preventiva y rehabilitación». *Rev Esp Cardiol*, 63:40–8. 2010.

GRAHAM, I.; ATAR, D.; BORCH-JOHNSEN, K.; BOYSEN, G.; BURELL, G.; CIFKOVA, R.; et al.: «European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts)». *Eur Heart J*, 28:2375–414. 2007.

KOTSEVA, K.; WOOD, D.; DE BACKER, G.; DE BACQUER, D.; PYÖRÄLÄ, K.; KEIL, U.; et al.: «EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries». *Lancet*, 357:995–1001. 2001.

LACLAUSTRA, M.; GONZÁLEZ, M.P.; CASASNOVAS, J.A.; LUENGO, E.; LEÓN, M.; PORTERO, P.; DEL RIO, A.; GINER, A.; FERREIRA, I.J.: «Evolución de los factores de riesgo cardiovascular en jóvenes varones tras 15 años de seguimiento en el estudio de la Academia General Militar de Zaragoza (AGEMZA)». *Rev Esp Cardiol*, 59:671–8. 2006.

MARRUGAT, J.; SALA, J.; ELOSUA, R.; RAMOS, R.; BAENA-DÍEZ, J.M.: «Prevención cardiovascular: avances y el largo camino por recorrer». *Rev Esp Cardiol*, 63:49–54. 2010.

MURPHY, A.W.; CUPPLES, M.E.; SMITH, S.M.; BYRNE, M.; BYRNE, M.C.; NEWELL, J.; et al.: «Effect of tailored practice and patient care plan on secondary prevention of heart disease in general practice: cluster randomised controlled trial». *BMJ*, 339:b4220. 2009.

O'KEEFE, J.H.; CARTER, M.D.; LAVIE, C.J.: «Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach». *Mayo Clin Proc*, 84:741–57. 2009.

POCOVÍ, F.; FERREIRA, I.J.: «Fenotipo, fisiopatología y genotipo del síndrome metabólico desde la prehistoria hasta nuestros días». En: Sociedad Española de Cardiología, ed.: *El Síndrome Metabólico*. Madrid, 2010. Pp. 1–10.

ROGER, V.L.; WESTON, S.A.; GERBER, Y.; KILLIAN, J.M.; DUNLAY, S.M.; JAFFE, A.S.; et al.: «Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction». *Circulation*, 121:863–9. 2010.

SERRANO, P.; CASASNOVAS, J.A.; FERREIRA, I.J.: «Impacto de las distintas estrategias en prevención cardiovascular». *Cardiovascular Risk Factors*, 9:250–257. 2000.

VELASCO, J.A.; COSÍN, J.; DE OYA, M.; DE TERESA, E.: «Programa de intervención para mejorar la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio. Resultados del estudio PRESENTE (Prevención secundaria temprana)». *Rev Esp Cardiol*, 57:146–54. 2004.

YEH, R.W.; SIDNEY, S.; CHANDRA, M.; SOREL, M.; SELBY, J.V.; GO, A.S.: «Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction». *N Engl J Med*, 362:2155–65. 2010.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 7 DE ABRIL DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

VIDA, OBRA Y PERSONA DEL
ILMO. PROF. MARIANO MATEO TINAO

POR EL
EXCMO. SR. D. FERNANDO SOLSONA MOTREL
ACADÉMICO NUMERARIO



Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel.

PRIMER CENTENARIO DEL NACIMIENTO DEL PROF. MARIANO MATEO TINAO (1911-1986)

INTRODUCCIÓN

Pocos años, acaso ninguno, más rico en efemérides médicas aragonesas como este 2011. Además del medio milenio del nacimiento, en Villanueva de Sigüenza, de Miguel Servet, el más universal de los sabios españoles y, junto con el valenciano Luis Vives el más europeo, se celebra el tercer centenario del nacimiento en Fórnoles (Teruel) de Andrés Piquer, su vecino de estatua en la Antigua Casa de Medicina y Ciencias de Zaragoza, el más distinguido de los médicos españoles del siglo XVIII; también se conmemora en 2011, el octavo centenario de la muerte del gran Arnaldo de Villanova, nacido en Villanueva de Jiloca, asimismo provincia de Teruel.

Pero este año se cumple asimismo el primer centenario del nacimiento de dos maestros, iguales en talento y grandeza de espíritu, Mariano Mateo Tinao (diez de enero), nacido en Bañón (Teruel), cuya inteligencia y magisterio médicos hubieron de competir, en dos etapas importantes de su vida, con su mala salud, no la única de las adversidades que salpicaron su existencia; y el veinte de octubre de Alfredo Carrato, hijo de un empleado del Matadero Municipal de



Arnaldo de Villanova.



Miguel Serveto.



Andrés Piquer.

Zaragoza, quien pudo pagar sus estudios de licenciatura, gracias a su labor de concertista en el Café Moderno de Zaragoza, quien fue el último de los sabios de la escuela cajaliana, catedrático tres veces por oposición, en Salamanca y Madrid y en la Universidad Complutense en dos Facultades distintas: Ciencias Biológicas y Medicina, y que dirigiría, tras Jorge Francisco Tello, el Instituto Cajal; y ambos, don Mariano y don Alfredo, iguales en saberes y en sentimientos, en generosidad y nobleza. A los tres primeros, el Ateneo de Zaragoza dedicó lápidas en su honor en sus localidades natales en las peregrinaciones civiles de 1984, 1986 y 2000. Recientemente se ha hecho lo propio con Mariano Mateo Tinao¹ y se hará, D.m., con Alfredo Carrato en Zaragoza a finales de octubre de 2012, pues su nacimiento tuvo lugar en el barrio de Montemolín.

Es el momento para que el autor agradezca las ayudas recibidas; en primer lugar al doctor Mariano Mateo Arrizabalaga, digno continuador de la trayectoria farmacológica de su padre y maestro, por haberme proporcionado datos o documentos interesantes para este estudio. A Gonzalo Martínez, vicepresidente del Ateneo, entidad editora del libro que se presentará en Bañón, pueblo natal del Prof. Mariano Mateo, el 26 de junio de 2011, por el prólogo que ofrece en el mismo. A María Isabel Yagüe, secretaria del Ateneo por su ayuda en la confección del texto y a María Isabel Daudén por algunas ilustraciones.

VIDA

Nacimiento y familia

A las 4 de la madrugada del 10 de enero de 1911, nació en Bañón (Teruel) Mariano Mateo Tinao, hijo del médico de la localidad, Ángel Mateo Gil, de 30 años, natural de Luco de Jiloca y de Manuela Tinao Benedí, natural de Burbáguena, de 29 años, que desempeñaba las labores propias de su casa.

Fueron sus abuelos paternos Mariano Mateo Lahoz, de Alpeñes, y Joaquina Gil Villena, de Báguena y los maternos Mariano Tinao, de Burbáguena y Carmen Benedí Gómez, de Vivel del Río. Como se ve todos nacidos en pueblos muy cercanos entre sí. Fueron testigos en el acto de declaración del nacimiento de Mariano don Miguel Marco Polo, comerciante, y Fulgencio Martín Martínez, maestro de la localidad. El niño fue bautizado el 18 de enero por el reverendo Miguel Gracia Latorre, actuando como madrina su abuela materna. Firman la fe de nacimiento Francisco Andrés Millán, juez, y Bernabé Juste, secretario.

1. Se llevaría a cabo el 26 de junio de 2011 en Bañón, su pueblo natal, donde se presentaría el libro *Vida, obra y persona del profesor Mariano Mateo, 1911-1987* editado por el Ateneo de Zaragoza, con asistencia de los hijos de don Mariano.


ESTADO
MINISTERIO DE JUSTICIA

FOLIO Sancti Spiritus
Nº 0657621/98

ACTA DE NACIMIENTO

REGISTROS CIVILES

Número 69

Mariano Mateo
Tinao
10-1-1911

X
Nota.- Falleció
en Zaragoza el
día 20-1-11.
Contó e el t. 119,
p. 240 del
R. Civil.
día 25-2-11.

En Sancti Spiritus de Sancti Spiritus a las once horas
del día once de enero
de mil novecientos once ante D. Francisco
Andrés Melán Juez nupcial
y D. Francisco José Lente, Secretario
compareció D. Mateo, natural Sancti Spiritus, provincia de Sancti Spiritus, de veinte años de edad, legítimamente casado, presentando con objeto de que se inscriba en el Registro civil su hijo y al efecto como padre del niño declaró:

Que este niño nació en la casa del decedente a las once horas de ayer

Que es hijo legítimo del decedente de nombre D. Mariano Mateo de nacimiento natural de Sancti Spiritus, de veinte y nueve años de edad, de familia y de profesión de su padre y de su madre

Que es nieto por línea paterna de paterna de D. Mariano Mateo hijo natural de Andrés y de la difunta María hija natural de Francisco

Acta de nacimiento de Mariano Mateo Tinao.

Seguía a Mariano, su hermana, Carmen, nacida el 25 de octubre de 1914, en Fuentes Claras, que casó con Manuel Roncalés, ginecólogo afamado zaragozano que sería miembro de nuestra Real Academia de Medicina. El tercero de los hermanos era Ángel José Luis, nacido en Fuentes Claras (17.9.1917) químico, admirable y admirado por todos los zaragozanos, pues había sufrido una lesión medular en nuestra *guerra incivil* (en la toma de Farlete) con grandes dolores para siempre, lo que para don Mariano supuso una gran pena moral. Ángel acudió durante muchos años a trabajar a la Facultad de Ciencias (en el mismo edificio que nuestra antigua Facultad de Medicina, edificio hoy llamado con escasa precisión «Paraninfo», siendo que el «Paraninfo» es sólo su sala principal situada en la planta noble). Nosotros venimos llamando desde 1994 *Antigua Casa de Medicina y Ciencias*, como reza el letrero existente en el frontal del edificio. Así se titulaba el libro de F. Romero y F. Solsona.

Don Ángel con una vocación ejemplar por la Química y más aún vocación por el trabajo y el esfuerzo fue ejemplo para toda la juventud de entonces (entre 1950 a 1960) que admiraba el verlo subir apoyado en larguísimos bastones los diez escalones hasta situarse entre las estatuas de Miguel Servet y de Ignacio Jordán de Asso. Ángel era profesor en la cátedra de don Juan Martín Sauras, otro hombre ejemplar por otros motivos, en nuestros tiempos de estudiante universitario.



Interior de la casa natal actualmente.



Mariano Mateo Tinao, retrato de Ávila.

Ángel murió, a los 42 años, el 14 de marzo de 1959, fecha que recordamos bien los alumnos que estábamos realizando en aquellas fechas nuestro viaje de fin de carrera, precisamente hecho bajo la dirección de don Mariano. El inteligente y pundonoroso Jesús Blasco, bedel de la cátedra de Farmacología, nos localizó aquella noche en el hotel de Zúrich y don Mariano, pleno de dolor, hubo de partir al día siguiente, domingo, de vuelta para España; por entonces, no eran cómodos los viajes aéreos y encontramos un vuelo a Barcelona, con escala en Ginebra, y a media tarde del domingo 16 llegó a Barcelona, donde le esperaba alguien de la cátedra (creo que el Dr. Idoipe) que lo trasladaría a Zaragoza. Todos quedamos compungidos, primero por respeto al fallecido, hombre admirable, como ha quedado dicho; pero también por la pena que causaba a don Mariano y a nosotros el que persona tan ilusionada con ese viaje, tan buen conocedor de la geografía europea y del arte y de la cultura occidentales, pero que nunca había tenido oportunidad (por razones de la época de postguerra) de viajar, hubiera de regresar tan pronto, privándose él de un gozo deseado y nosotros de su compañía y saberes.

Quedó al frente de la expedición el doctor F. J. Marín Górriz, buen conocedor de lenguas y más ducho por razones económicas en viajes al extranjero. Por eso justamente la doble dirección del viaje fue un acierto de nuestra promoción y más particularmente de la media docena de compañeros que la propusimos. Todos aplaudimos en nuestro fuero interno el afán de Jesús Blasco por encontrar a don Mariano, pero hubiésemos deseado menos eficacia que la suya habitual en servir y encontrar a don Mariano Mateo.

Joaquín, el cuarto de los hermanos, nació el 21 de enero de 1919, asimismo en Fuentes Claras; fue médico de la Marina Mercante con vocación de soltero que la prolongó hasta su muerte, ocurrida el 3 de octubre de 1978, a los 59 años. Su hermana menor fue Fabiola, viva aún, por fortuna, cuando estas líneas se redactan, nacida en la festividad de San Pascual Bailón, sin que podamos señalar el año; acaso, sólo, la propia Fabiola.

Don Mariano casó en Santa Engracia de Zaragoza con María Eugenia Arribabalaga Moriones, el 28 de octubre de 1943. El matrimonio tuvo cinco hijos, el mayor Mariano nacido en enero de 1946, profesor titular de Farmacología en Zaragoza que ante las enfermedades del padre tuvo un comportamiento admirable, ayudando decisivamente a las obligaciones de don Mariano en la Facultad y en la Casa de Socorro.² Es momento aquí de agradecer sus desvelos en proporcionarme datos concretos que yo le he venido pidiendo en los meses que ha durado la redacción de estas páginas.

2. Actualmente, académico electo de la Real Academia de Medicina de Zaragoza desde octubre de 2011. Lo será de número (D.m.) el 15 de noviembre de 2012.

El segundo hijo, José Luis Ángel nació en marzo de 1947; el tercero Manuel Pedro, que estudió Derecho en Zaragoza, abogado del Banco de Bilbao, nacido en junio de 1948. El cuarto hijo Francisco Javier, nacido al finalizar la primera mitad de siglo (21 de noviembre de 1950) falleció en mayo de 2004. La única hembra fue su hija menor Eugenia Pilar Isabel, nacida en enero de 1955, soltera.

Estudios

La primera enseñanza la llevó a cabo en su pueblo natal y los estudios de enseñanza media los cursó en el Instituto General y Técnico de Zaragoza. Comenzó Medicina en 1927. Tenía que haber terminado la licenciatura en 1933, pero adelantó dos cursos con lo que finalizó en 1931. Don Mariano siempre mantuvo profundo afecto por la promoción de 1933, muy brillante, curso que contaba, entre otros, con Ricardo Horno Liria (presidente muchos años –de 1970 a 1986– de esta Real Academia y de Honor –1986 a 1999–), Ricardo Navarro de Rojas, médico inspector de la Seguridad Social, siendo muchos años Secretario del Centro de Traumatología, Rehabilitación y Quemados de la Ciudad Sanitaria (más tarde, Hospital Universitario Miguel Servet), Ricardo Añón, médico militar como lo fueron Saturnino Silvestre Ripollés, brillante, siempre divertido y Royo Sarriá; Alfredo Carrato Ibáñez, que obtuvo tres cátedras por oposición, en Ciencias Biológicas y Medicina de la Universidad de Madrid y director varios años del Instituto Cajal; Luis Albalad, Miguel López Franco, Ventura Giménez Junza y Marco Antonio Galindo, este último muy popular entre sus compañeros.



Ricardo Royo Villanova.



R. Lozano Monzón.



Ricardo Horno Alcorta.

Su deseo de adelantar curso al final de la carrera y el correspondiente acúmulo de materias fue motivo de que sus calificaciones no fuesen tan altas en los últimos años. Fueron profesores suyos en la licenciatura Gumersindo Sánchez Guisande, José Conde Andreu, Pedro Ramón Vinós, Benigno Lorenzo Velázquez, Ricardo Royo Villanova, Octavio García Burriel, José Estella (Decano que firma varios certificados o documentos atinentes a don Mariano), Ricardo Lozano Monzón, Luis Recaséns, Ricardo Horno Alcorta, Ángel Abós, Juan Bastero Lerga, Antonio Lorente Sanz, Alejandro Palomar de la Torre, Víctor Fairén y Francisco Lana.

Realizó los estudios de doctorado en la Universidad de Madrid (único lugar donde entonces podían llevarse a cabo). De las ocho asignaturas, en siete obtuvo sobresaliente, premio extraordinario y matrícula de honor (Química Biológica, Hidrología Médica, Endocrinología, Psicología, Parasitología, Electrológica, Historia de la Medicina); sólo en una (Antropología) no tuvo el premio extraordinario aunque sí sobresaliente y matrícula de honor.

Tras terminar los cursos de doctorado en 1931, volvió a Zaragoza, siendo profesor ayudante de clases prácticas cuando le sorprende la Guerra Civil, que, como a tantos notables españoles, rompió y trastornó en su formación.

Al término de la *guerra incivil* fue profesor adjunto; leyó su excelente tesis doctoral sobre *sulfamidas*, tema entonces de importancia cumbre en 1941, año en que fue nombrado profesor auxiliar de Farmacología Experimental.

Antes del término de su carrera, don Mariano ya tenía trazada su vocación por la cátedra de Farmacología. Sin duda, era el más destacado de los discí-



Antonio Lorente Sanz.



B. Lorenzo Velázquez.



Pedro Ramón Vinós.

pulos de la escuela zaragozana de Velázquez. Cuando éste vino de Madrid a tomar posesión de la cátedra de Farmacología de Zaragoza en 1930, solamente trajo como ayudante a su esposa, la gentil doctora Amparo Pérez Carnicero, que colaboró eficazmente en la organización del laboratorio, instalado, donde siempre lo hemos conocido, en la planta noble del edificio entre la sala Paraninfo y la Biblioteca universitaria (hoy ocupado su espacio por salas de recepción, que restan algo en sus usos a la nobleza de su misión principal). En ese laboratorio, desarrolló toda su vida universitaria don Mariano salvo su corto período salmantino.

Cuadro 1. Resumen de la biografía del Prof. Mateo
en la *Biographical Encyclopedia of the World*

MATEO TINAO, MARIANO: Professor of Medicine, Facultad de Medicina, Zaragoza, Spain; born Jan. 10, 1911, at Bañón, Spain, son of Ángel Mateo and Manuela Tinao; educated at the Instituto de Zaragoza, B.A. 1927, and Universidad de Zaragoza, M.D., 1932. He married Maria Eugenia Arrizabalaga, Oct. 28, 1943.

Dr. Mateo began his medical career in 1932 as Assistant at the Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, where he was Assistant Professor of Medicine since. He also served as Professor at the Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, March-July 1944.

His publications include «Las sulfamidas», «La acción farmacológica de la cafeína», «La morfina por vía suboccipital», «Las hormonas sexuales en perros hipofisoprivos», etc.

Residence: General Mola, n.º 40.

Office: Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain.

— Traducción —

MATEO TINAO, MARIANO: Profesor de Medicina, Facultad de Medicina, Zaragoza, España; nacido, el 10 de enero de 1911, en Bañón, España, hijo de Ángel Mateo y Manuela Tinao; estudios en el Instituto de Zaragoza, 1927, y en la Universidad de Zaragoza, M.D., 1932. Casó con María Eugenia Arrizabalaga, el 28 de octubre de 1943.

El Dr. Mateo comenzó su carrera médica en 1932 como asistente en la Facultad de Medicina, de Zaragoza, donde fue profesor asistente desde 1939 a 1944 y desde entonces catedrático de Medicina. Sirvió también como profesor de Medicina a de la Universidad de Salamanca, Marzo-Julio de 1944.

Sus publicaciones incluyen: «Las sulfamidas», «Acción farmacológica de la cafeína», «La morfina por vía suboccipital», «Las hormonas sexuales en perros hipofisoprivos».

Residencia: General Mola, 40. Despacho: Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

OBRA**Don Mariano, Catedrático de Farmacología**

Alcanzó la cátedra de Salamanca de Farmacología, Terapéutica, Materia Médica y Arte de Recetar (que así se llamaba entonces la cátedra y asignatura, en el curso 1943–1944). A su llegada a Zaragoza, tras su éxito, se le recibió con gran afecto y los alumnos que en ese momento cursaban Farmacología con el homenaje de un bello álbum de firmas, dibujado por Ángel Lalinde. Tuvo la fortuna, en 1944, de volver por traslado a Zaragoza, noticia que fue recibida con alborozo en la ciudad, dado el prestigio científico y las virtudes morales que adornaban al recién recuperado para nuestra Facultad.

El laboratorio quedó pronto organizado, pues había colaboradores excelentes entre los que destacaba en primer lugar Manuel Armijo Valenzuela, pronto catedrático de Cádiz y que más tarde lo sería por traslado de Farmacología en Valladolid, obteniendo en 1963, por nueva oposición, la cátedra de Hidrología Médica de Madrid. Falleció en Madrid en abril de 2012, a los casi 96 años de edad. De Zaragoza eran también José María Bayo Bayo, Perfecto García de Jalón (navarro, de Viana afincado en nuestra ciudad y fuera de ella, hermano de Ángel García de Jalón, fotógrafo de fama en nuestra ciudad y autor de las fotografías del jefe del Estado que poblaban los edificios públicos de toda España), Antonio Zubiri, nacido en Lucena de Cid, provincia de Castellón, aunque residente en Zaragoza, en donde será, al cabo de los años, prestigioso dermatólogo y presidente de la Diputación Provincial de Zaragoza; Félix Sanz Sánchez; al llegar a Zaragoza, como catedrático de Farmacología de Veterinaria (1949), Pascual López Lorenzo, colaboró con agudeza en las tareas de laboratorio (su Escuela de Farmacología en Veterinaria alcanzó mucho prestigio, pues él y sus discípulos Bernabé Sanz y Justino Burgos y alguno más alcanzaron cátedra en el curso 67-68; en 1967 obtuvo don Pascual su segunda cátedra, de Tecnología de los Alimentos de Madrid, su discípulo Bernabé Sanz, de Bromatología de Madrid, y otro discípulo, Justino Burgos, Farmacología de León, éxito sin precedentes en la Universidad española de una Escuela que consigue tres cátedras (dos de Madrid) en el mismo año).

Cuando mi promoción cursó la asignatura (1955–1956), era profesor adjunto de Farmacología el Dr. Idoipe, nacido en Buenos Aires en 1915, pero aragonés y bautizado en el Pilar, de lo que presumía, y profesor ayudante, el Dr. Trinchán, natural del barrio de Movera, tan agudo como los de su lugar de nacimiento, de inteligencia sobresaliente, de notorio rigor utilísimo en la labor investigadora por sus virtudes intelectuales y técnicas. Con él aprendimos mucho y nos formamos en investigación, siempre con la tutela de don Mariano que vigilaba y coordinaba muy bien y con ponderación el quehacer de aquel laboratorio.



M. Armijo Valenzuela.



J.Mª. Bayo y Bayo.



P. D. García Jalón.

Las clases del Prof. Mateo tenían sentido orteguiano, sintéticas, sistemáticas y completas. Su lenguaje era claro, preciso, unívoco en el léxico, su sintaxis, sencilla y ordenada, como lo era su prosa escrita en las publicaciones experimentales y en el ensayo científico para el que estaba muy bien dotado. Asimismo, en sus ensayos sobre asuntos humanísticos, como ocurre en su famoso discurso inaugural del año académico 1960–1961, titulado *Temas universitarios*. Los párrafos de sus clases y artículos estaban muy bien contruidos, asimismo bien estructurado el orden expositivo de los distintos párrafos de un discurso o libro. Buen instrumento docente y muy bien usado era su voz (en lo que coincide A. Gascón) y así lo fue hasta 1968, en que nuevo achaque de salud la afectó. Su voz, al menos hasta los 55 años era grata de timbre, de amplia tesitura y con inflexiones muy bellas para el oyente.

Antonio Zubiri Vidal colaboró con don Mariano en varios artículos y en la monografía *Fotosensibilización y fotoprotección*. Vicente Peg, gran bioquímico, hombre generoso de gran cultura histórica y literaria, poseedor de buena y abundante biblioteca que poblaba los pasillos de su casa y consult en Madre Vedruna, lo fue otro de los mejores en el laboratorio, realizó la tesis doctoral bajo la docencia de don Mariano, muy admirada y elogiada por F. Grande Covián.

Elemento muy útil en la marcha del laboratorio era el bedel, Jesús Blasco, modelo de mozo de laboratorio, con gran afición, ejemplar laboriosidad, con gusto por su quehacer y con fidelidad absoluta hacia don Mariano. Blasco facilitaba todas las tareas al personal fijo y a los doctorandos; los que allí permanecimos como alumnos internos y luego como doctorandos, valorábamos bien a Jesús Blasco; en mi libro *Nuestros Maestros*, lo incluí al hablar (pp.143–148) de los bedeles útiles, que fueron varios, como también en la Facultad de Ciencias a la que pertenecimos en el primer curso de nuestro plan,



Antonio Zubiri Vidal.



F. Sanz Sánchez.



Bernabé Sanz.

mal llamado 53, pues se comenzó con nuestra promoción en octubre de 1952 y de Medicina, que la cursamos desde 1953 hasta 1959.

Buena parte de los médicos zaragozanos que querían realizar su tesis doctoral se acogieron a las facilidades que daba aquel laboratorio y a la tutela de su director. Recuerdo en mi época de estudiante de Farmacología (1955–1956) y aún después haber colaborado con algunos doctorandos, en cuya tarea aprendí no poco.

Director de la Sección de Farmacología de Zaragoza del CSIC

El Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ofreció a don Mariano la dirección de la sección de Farmacología en Zaragoza a partir de 1945, llevando a cabo decisiva labor investigadora, en la que colaboraron eficazmente varios de sus discípulos. La grandeza de espíritu de don Mariano supo aunar profesores, doctorandos, colaboradores del CSIC, lo que enriqueció a la Facultad y al CSIC, llevando a cabo una obra considerable en aquellos momentos de la difícil vida universitaria española.

Durante la época en que don Mariano fue catedrático, se llevaron a cabo docenas y docenas de publicaciones en su laboratorio; era el mayor vivero de actividad científica en Zaragoza, sólido soporte del CSIC en aquellos años, como se dirá al hablar de su labor investigadora. Se presentaron también docenas de ponencias y comunicaciones en congresos. Buena parte de los médicos zaragozanos que querían realizar su tesis doctoral se acogieron a las facilidades que daba aquel laboratorio y a la tutela de su director. Recuerdo en mi época de estudiante (1955–1956) haber colaborado con algunos doctorandos, en lo que aprendí mucho. Mediante una labor benedictina (dado el esca-

so número de tesis recogidas en la Secretaría de la Facultad) hemos reunido los datos de medio centenar de tesis, de las setenta que alcanzó el eficaz Jesús Blasco y cuya recolección se perdió con la muerte de tan eficaz funcionario.

Discursos de don Mariano

Correspondió a don Mariano pronunciar en esta época discursos sustanciales, entre ellos la *Oratio inauguralis* de la Universidad de Zaragoza, la magistral pieza *Temas universitarios* (1960), al que nos referiremos de nuevo más adelante, y en esta época y en buena conexión debemos incluir su labor de académico de esta casa y sus dos sustanciales discursos: el de ingreso (1946) y la *Oratio inauguralis* de 1958.

En una tercera época colaboraron en la cátedra y laboratorio los doctores Mariano Mateo Arrizabalaga, Mario Alfonso Sanjuán (cuya trayectoria científica no conocemos debidamente) y Félix Sánchez Rubio (que fueron profesores adjuntos), García Triviño, Aurelio Forcano, Martín Laclaustra, Agustín Sánchez y Blanca Sinués, que más tarde, a pesar de notorias disputas con el profesor Máximo Bartolomé (sucesor en la cátedra a la muerte de don Mariano) sucedería a éste un corto tiempo en la cátedra.

Don Mariano, profesor encargado de la Terapéutica Física.

Ha sido costumbre tradicional en las facultades de Medicina que la llegada de una nueva enseñanza, antes de existir catedrático específico para ella, fuese encomendada un tiempo a un catedrático de otra materia con prestigio en la Facultad. Así en Zaragoza al crearse la Dermatología, se sitúa ésta bajo la tutela del gran Marcelino Baldomero Berbiela y Jordana, catedrático de Anatomía con condiciones didácticas que lo hacían ídolo de los estudiantes y muy querido por ellos; al advenimiento de la Otorrinolaringología (1912), se encomendó su enseñanza en nuestra Facultad al profesor de Higiene Hipólito Fairén Andrés, quien fuera director del Hospital Clínico, hombre de gran prestigio, cuyo busto hemos saludado docenas de veces en los jardines del Hospital Clínico, entre este edificio y la Facultad de Medicina, cabeza que actualmente se conserva en alguna reservada habitación del decanato de Medicina. La Oftalmología (1920) fue encomendada a don Vicente Lafuerza y Erro, de Alagón, profesor adjunto que al final de su vida alcanzó la cátedra de Anatomía, pero se ocupó también de la enseñanza de la Oftalmología hasta que ésta dispuso como profesor a don Alejandro Palomar de la Torre. Ocurrió lo mismo con la Terapéutica Física que, a su nacimiento en nuestra Facultad en 1953, fue encomendada a don Mariano Mateo, que tuvo pronto como profesor específico para la misma a don Francisco Marín Górriz, ayudado en tareas de Radiodiagnóstico por Rafael Midón Lei-



F. Marín Górriz.



Fernando Solsona.

va y en Terapéutica Física por Ángel Castillo. Cuando yo obtuve por oposición la plaza de alumno interno pensionado (noviembre 1956), don Mariano, presidente de dicho tribunal, era oficialmente el director de la cátedra y lo fue durante algunos años más hasta que se le encomendó al Dr. Marín Górriz (profesor adjunto por oposición).

Aquellos años con don Mariano, don Paco Marín y aquel pequeño grupo han sido los más felices de mi vida universitaria. Sesiones experimentales interminables, laboriosos sábados trabajando allí y siempre en un clima de absoluta amistad y afecto. El recuerdo de aquellos años me acompañará mientras viva.

Don Mariano supo lograr con su actuación vocaciones para la Radiología y Terapéutica Física, que hicieron que durante muchos años esta disciplina estuviera dominada, a nivel nacional, por aragoneses (F. Marín y F. Solsona, catedráticos en 1968; más adelante Ascaso, quién llegó al último ejercicio en la oposición a la cátedra de Granada en 1973 (más tarde competentísimo jefe de M. Nuclear en el Hospital Universitario Miguel Servet). Otros fueron J. L. Bascuas, A. Mateo, que obtendrían las cátedras de Cádiz y Córdoba, L. M. Tobajas, académico secretario de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, Severino Pérez Modrego, Luis Gimeno Alfós, Pedro Mateo y alguno más, como el bondadoso y original Eduardo Nafría.

Interventor General de la Universidad

El gran prestigio intelectual y moral de don Mariano supuso que se le nombrase Interventor General de nuestra Universidad. Para entonces la Junta de Gobierno estaba constituida por el Rector (al comienzo del nombramiento de don Mariano lo era don Miguel Sancho Izquierdo y tras éste don Juan Cabrera y Felipe, de grandísimo prestigio y que curiosamente había sido depurado al final de la Guerra Civil y aunque padeció durante la propia guerra una estrecha vigilancia fue nombrado con todos los pronunciamientos favorables Rector de nuestra Universidad). Vicerrectores sucesivos (sólo había un vicerrector, no la pléyade actual) fueron Mariano Tomeo Lacrué y Francisco Induráin, de enorme prestigio intelectual ambos. Y administrador fue don Juan Martín Sauras, con historia política paralela a lo que hemos relatado de don Juan Cabrera y Felipe.

La tarea como Interventor fue cumplida ejemplarmente (a pesar de ser delicada y monótona; y aun aburrida) por don Mariano; hemos tenido oportunidad de ver copias de aquellas memorias anuales en las que con rigor intelectual y moral, con honestidad y sobre todo generosidad, pues aquel fallangista noble y de primera hora que fue don Mariano, hombre inteligente y tolerante, muestra su transigencia con personas que nunca consideró enemigos, pero que al comienzo de la contienda y en los primeros años de posguerra militaban en posiciones opuestas, a los que estimó sólo por su valía profesoral. Esta fue, sin duda, razón principal de lo mucho que se le quería en Zaragoza. Fue en el fondo un auténtico liberal que amaba España, la Universidad y la familia por encima de todo; y siempre leal con compañeros, superiores y subordinados.

Su propia posición política supo mantenerla sin alharacas y llegado el momento supo retirarse discretamente. En cualquier caso, las memorias económicas de los años 54, 55, 56 y 57 de la Universidad son primorosas en su visión sintética y sistemática de la hacienda universitaria. No olvida los capítulos habitualmente poco tratados de dotación para bibliotecas, los cursos de verano de Jaca, ni las pagas por tribunal del Examen de Estado.

Consejero Nacional de Educación

Don Mariano fue durante varios años (de 1946 al 1951) Consejero Nacional de Educación y Delegado de Distrito del Servicio Español del Profesorado para Medicina según consta en nombramiento expedido por Fernando Solano en enero de 1951. Su hijo Mariano nos ha hecho conocer el documento que acreditaba esta condición y nos llama la atención que su fotografía se mantiene con igual aspecto juvenil durante varios años.

La *Biographical Encyclopedia of the World*, compilada y publicada por el Institute for Research in Biography de Nueva York, preparó en abril de 1946 una biografía del Prof. Mateo Tinao para la cuarta edición (1947) (véase cuadro 2).

Su labor en la Real Academia de Medicina de Zaragoza

Tras ganar la oposición a cátedras y permanecer un año en Salamanca, vino por concurso de traslado a Zaragoza. *Heraldo de Aragón* del 5 de marzo de 1994 en su sección *Hoy hace 50 años* daba noticia del traslado que aparecía en el *Boletín Oficial del Estado* de 1944.

A su llegada, fue grande la alegría de muchas instituciones que deseaban contar con don Mariano como miembro, consejero o simplemente amigo. Y así fue con la Real Academia de Medicina de Zaragoza, para la que fue elegido el 21 de octubre 1945 en la vacante ocasionada por el fallecimiento del notable cirujano Juan Lite y Ara. Tituló su discurso de ingreso *Evolución de la Terapéutica*; contestó al mismo don Tomás Lerga Luna. Pronunció en la misma la *Oratio inauguralis* de 1958 titulada *Tendencias actuales en Terapéutica*, magistral continuación, en parte, de su discurso de ingreso.

Fue nombrado bibliotecario de la Academia en el período 1965–1983, vocal de la sección de Terapéutica en dos períodos 1946–1947 y 1970–1972; y presidente de dicha sección entre 1948–1969 y entre 1973–1984, en total, por tanto, 32 años. Perteneció también a la Sección de Medicina Legal, Psiquiatría e Historia de la Medicina, como vocal en el período 1970–1972 y su presidente 1973–1984.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA ZARAGOZA	
	
Año, Se, D. Don Mariano Mateo Tinao de 23 años de edad, natural de Bañón provincia de Teruel (A. I. (II)) Fue elegido académico en 21 de octubre de 1945 Ingresó en 19 de mayo de 1946 Ocupó la vacante del académico Don Juan Lite Ara Título del discurso de ingreso: <i>Evolución de la Terapéutica</i> Discurso leído el 19 de mayo de 1946	
Medalla N.º 1 Reconoció a la Academia en dicho acto de recepción al académico Don Tomás Lerga Luna Ocupó a su ingreso las cargas de Catedrático de Farmacología Categoría dentro de la Medicina de la disciplina de Medicina Interna Casi por fallecimiento en 20-1-1947 Ocupó en su nombre Don Mariano Mateo Tinao Médico: 1903-1953	

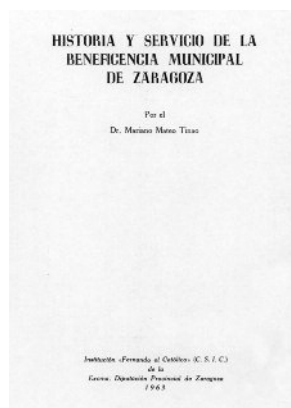
Ficha de académico de número de la Real de Medicina de Zaragoza.

Su laboriosidad le llevó a ser secretario de la Comisión de Corrección del Lenguaje y Estilo, de la redacción del *Diccionario tecnológico* y asimismo de la Sección de *Medicina legal y del trabajo* y de *Aguas mineromedicinales*, ocupando estas tareas entre 1947-1975.

Don Mariano presentó su renuncia por enfermedad a la plaza de académico numerario en 1986. Falleció el 30 de enero de 1987. Quien firma estas líneas tiene la satisfacción de ser, en estos momentos, presidente de la sección de Medicina Legal, Psiquiatría e Historia de la Medicina, de la Real Academia de Zaragoza, como lo fuera don Mariano. A su vacante de académico numerario, le sucedió la profesora María Castellano Arroyo, catedrática de Medicina Legal trasladada años más tarde a la Facultad de Medicina de Granada, de la que procedía, habiendo dejado entre nosotros magnífico recuerdo por su dulzura de carácter, no exenta de la necesaria firmeza; merece la pena leer en su discurso de ingreso las palabras que dirige a don Mariano (por entonces, ya académico honorario). En esta ocasión el discurso de contestación corrió a cargo de don Valentín Pérez Argilés.

Su labor clínica en la Casa de Socorro y en la Seguridad Social de Zaragoza

Mientras llevaba a cabo su preparación para la cátedra, trabajó con la tenacidad y pasión que ponía en todo para la oposición a *plaza de médico de la Casa de Socorro* que obtuvo el 5 de agosto de 1942. En abril de 1958, pasó al régimen de Mancomunidad sanitaria. Era entonces médico de zona y fue titular hasta su cese el 15 de abril de 1977 en que solicitó la excedencia voluntaria a la Dirección General de Sanidad.



Diploma tas obtener la oposición a la Beneficencia Municipal a la que dedicaría una espléndida monografía en 1963.

Ejerció en la Seguridad Social, *plaza de endocrinólogo*. Grande era su afición a la endocrinología como muestran sus varios trabajos de investigación (sobre hipófisis y hormonas sexuales) y su vocación clínica por la patología tiroidea y la diabetes. Pasaba consulta por la tarde y quien firma estas líneas tuvo oportunidad de acompañarle prudentemente y aprender su modo de interrogar, preciso, riguroso, jugoso, como hemos visto a pocos en nuestra Facultad: Ricardo Lozano, elegante siempre, quien interrogaba a la vez que exploraba, siempre en camilla el enfermo en el aula de clínicas; recordamos también por la calidad de sus anamnesis a don Pedro Ramón Vinós siempre en tono familiar, con cariño enorme hacia los gitanos que poblaban su consulta (a los que trataba como si fueran caballeros) y que lo querían entrañablemente; Fernando Civeira, que combinaba en su pensamiento y por tanto en la anamnesis, la patología médica con su gusto por la fisiopatología, que se traducían en el primor de sus etiquetas diagnósticas («anemia ferropénica por hemorragia aguda por úlcera gástrica»); en la anamnesis de aparato digestivo, era sintético, sistemático y completo Gonzalo Ríos Soláns, que redactaba con elegancia los datos obtenidos y que corregía a los entonces internos honorarios con bondad y cortesía.

Don Mariano fue también *especialista en Farmacología clínica* como certifica un diploma (10 de febrero de 1983), aunque no llegase a ejercer este aspecto de la medicina, para el cual estaba muy bien dotado.

Su labor de conferenciante

Las condiciones de claridad, gusto por la esencia de las cosas, orden y lenguaje preciso y unívoco emparentaban su tarea de ensayista con su condición de conferenciante, elogiada esta última por don Benigno Lorenzo Velázquez, su maestro (Arch. Fac. Med. Madrid, 1966).

En esta época era frecuente que se ofreciese a don Mariano impartir conferencias para las que su fama de claridad, orden, gusto por la esencia de las cosas y preciso lenguaje era buen reclamo.

Recuerdo en particular una conferencia que pronunció en el Ateneo de Zaragoza, el 25 de abril de 1959, *Médicos y medicamentos*, muy del gusto de los asistentes, pues supo empalmar su buen conocimiento de la historia de la medicina (Hipócrates y Galeno fueron notable capítulo de dicha conferencia), lo mismo que la fisioterapia hipocrática, la farmacología galénica, Paracelso (que en Zaragoza vivió algún tiempo, en el siglo XVI) y el elixir de larga vida. Dedicó una parte a la Alopática y Homeopatía, la Farmacología científica del último siglo con Erlich, la quimioterapia y la antibioterapia con Fleming. Actualizar esta conferencia, si se encontrase su manuscrito original, podría ser un reto muy útil.



Título que mereció por su labor en la Obra de Perfeccionamiento Médico a la que dedicó múltiples conferencias.

Como en otro lugar se dice, don Mariano murió el 30 de enero de 1987, sucediéndole en la cátedra el profesor Máximo Bartolomé, que había llegado a Zaragoza trasladado desde Badajoz en 1982, compañero nuestro en esta Real Academia de Medicina hasta hace poco tiempo.

En la Obra de Perfeccionamiento Médico, don Mariano llevó a cabo su misión ejemplarmente. La mayor parte de las conferencias del Prof. Mateo Tinao fueron en Zaragoza, pero también fuera de nuestra ciudad, entre ellas, una muy celebrada con gran repercusión, que impartió en Pamplona sobre *Hormonas de la corteza suprarrenal*. Hemos mencionado su conferencia *Médicos y medicamentos* que impartió en el Ateneo de Zaragoza el 25 de abril de 1959 con un atractivo guión (pero no el texto completo) que tenemos recogido. Existe un escrito de reconocimiento del jefe de la Obra de Perfeccionamiento Sanitario señalando su decisiva contribución a esta obra.

Discípulos; tesis doctorales

En sus primeros años, se decía que don Mariano era un profesor duro. A mi entender, no tanto, aunque por su rigor intelectual y afán de claridad era muy exigente. La salud de don Mariano se resquebrajó pronto y cuando se recuperó se decía que era menos riguroso. Fue en este momento, cuando mi promoción cursaba la Farmacología y la realidad es que todos mis compañeros querían mucho a don Mariano y fue el profesor elegido por nosotros para dirigir el viaje de estudios de fin de carrera, largo y provechoso, pues fuimos laboriosos en su preparación, inteligentes y diligentes en su ejecución, logrando buenas ayudas de muchos laboratorios farmacológicos y de fabricantes de radiología, actividad esta última que yo como alumno interno pensionado por

oposición de Terapéutica Física, incorporé como novedad en las peticiones habituales de ayuda, recabando fondos para el viaje de estudios. Nuestra conducta fue ejemplar en el viaje de estudios, recibiendo felicitaciones por ello de los altos dirigentes de los laboratorios e industrias que visitábamos. A pesar de que don Mariano hubo de abandonarnos por la muerte de su hermano don Ángel, consideró siempre a nuestra promoción como una de sus preferencias.

Nuestro viaje de estudios duró 23 días, en marzo de 1959, y recorrimos Barcelona, Niza, Milán, Basilea, Zúrich, Schafusa, Mannheim, Frankfurt, Darmstadt y finalmente una semana en París. De nuestro bolsillo aportamos solamente una cuota mensual de 25 pesetas durante cuatro años y el resto corrió a cargo de los referidos fabricantes; hemos de señalar que el Ministerio nos otorgó a cinco de nosotros, por nuestras calificaciones, una bolsa de viaje, percibida al término del mismo y decidimos los cinco beneficiarios emplearla en algunas cenas para todos los colegas del viaje de fin de carrera. Recordamos con satisfacción la última de ellas en el entrañable comedor aragonés de la Posada de las Almas, fundado en 1705 (que nos recordó la comida que habíamos celebrado tres meses antes en un restaurante similar de Heidelberg, el Rother Oschen; de gran alegría fue esta cena para ese niño de casi medio siglo, que era entonces don Mariano Mateo).



Grupo de alumnos de la promoción de 1959 delante de la Galleria Vittorio Emanuele de Milán.



Ante el famoso restaurante Gigi Fazzi de Milán invitados por la firma Giuseppe Barazzetti de Milán.



Alumnos de la promoción médica de Zaragoza de 1959, en el lago de Como tras la visita a la firma Vister.

En el cuadro 2 presentamos lista de tesis doctorales dirigidas por don Mariano, laboriosa compilación que hemos llevado a cabo de «modo artesanal» al no existir en la Secretaría de la Facultad de Medicina ninguna lista de tesis doctorales en Medicina conservadas en la misma. Aunque no fuesen discípulos antes de comenzar la tesis, todos los doctorandos lo eran al acabarla, asimilando los modos que en aquel laboratorio se enseñaban didascálica y entitáticamente.

Cuadro 2. Tesis doctorales dirigidas por el Prof. Mateo Tinao

- MATEO TINAQ, Mariano: *Sulfamidas. Modificaciones reaccionales para algunos fármacos*. 1940.
- GARCÍA DE JALÓN, Perfecto: *Farmacología de la estimulia respiratoria central por vía suboccipital*. 1941.
- IDOIFE GÓMEZ, José: *Modificaciones del shock experimental y de glucemia y calcemia por las hormonas sexuales*. 1941.
- ZUBIRI VIDAL, Antonio: *Acciones farmacológicas desconocidas de la acetilcolina. Acetilcolina y centros respiratorios; modificaciones por algunos fármacos*. 1941.
- SANZ SÁNCHEZ, Félix: *Vitaminas y mediadores químicos*. 1942.
- BAYO BAYO, José María: *Los barbitúricos por vía suboccipital (Antagonismo picrotoxina-barbitúricos por vía suboccipital)*. 1942.
- VAL-CARRERES, Antonio: *Modificaciones de glucemia y calcemia por la introducción de fármacos por vía suboccipital*. 1943.
- LOSCOS LOSCOS, Joaquín: *Acción farmacológica de las sulfamidas en el corazón de rana aislado. Modificaciones reaccionales por y para algunos fármacos*. 1943.
- PELAYO MARRACO, Manuel: *Contribución a la farmacología de eméticos y antieméticos*. 1944.
- GASCÓ Y GARCÍA FANJUL, Rafael: *Tónicos cardiacos por vía suboccipital: acción farmacológica sobre la presión sanguínea y la respiración con senos carotídeos intactos y bloqueados; estudio comparativo con su acción endovenosa*. 1944.
- RONCALÉS CATIVIELA, Manuel: *Acción farmacológica del cornezuelo de centeno sobre el útero aislado y su modificación por los iones potasio, magnesio y zinc*. 1945.
- PEYROLÓN CATALÁN, Salvador: *Reacción farmacológica de taquifilaxia con diferentes fármacos y su modificación por la exclusión de senos carotídeos*. 1945.
- TRINCHÁN SÁNCHEZ, Francisco: *Contribución a la farmacología de los colorantes*. 1946.
- ALBALAD NAYA, Luis: *Modificaciones de las acciones de diversos fármacos por los iones, Zn, Cu, Mg y K*. 1946.
- LÓPEZ MADRAZO, Miguel Ángel: *Acción de los anestésicos por vía suboccipital*. 1946.
- ZUBIRI VIDAL, Fernando: *Acciones farmacológicas de los arsenicales trivalentes y sus modificaciones por algunos fármacos (hiposulfito sódico, carbonato sódico, sulfato magnésico, cloruro de cinc y adrenalina*. 1947.
- LÓPEZ BELÍO, Mariano: *Sensibilizaciones farmacológicas por el ion calcio*. 1948.
- MATEOS FERNÁNDEZ, José Luis: *Interferencias farmacológicas de colorantes con algunos fármacos*. 1949 (sobresaliente).
- GALINDO ANTÓN, José: *Fármacos modificadores de la salicilemia. Estudio experimental y notas clínicas*. 7-12-1949 (sobresaliente).
- AÍSA GARCÉS, Luis: *Acciones farmacológicas sobre centros respiratorios por vía subaracnoidea*. 1949 (sobresaliente).

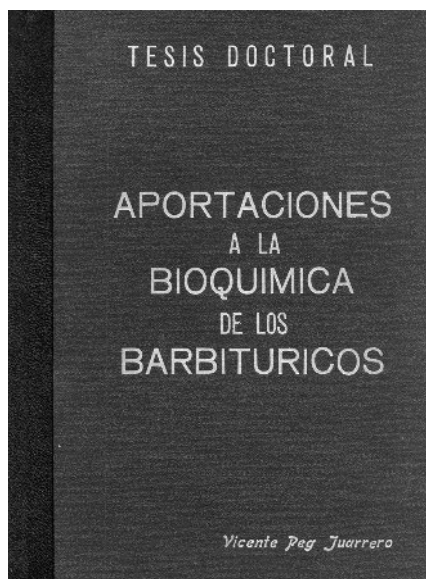
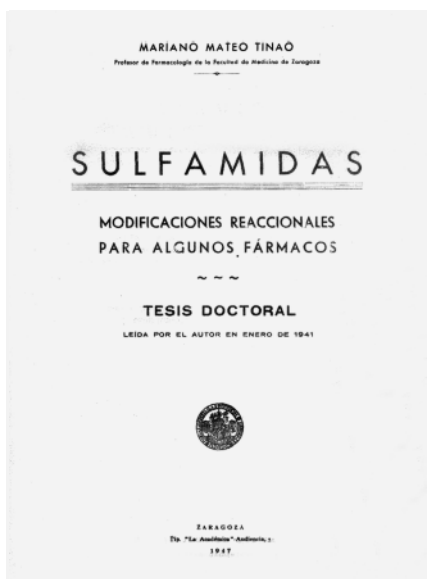
- MATEO TINAÓ, Joaquín: *Modificaciones de la glucemia por los arsenobenzoles*. 1949.
- HERRAIZ REMACHA, Jesús: *Variaciones de la toxicidad de algunos tónicos cardiacos por otros fármacos*. 1949.
- NAVARRO TAFALLA, Juan Antonio: *Influencia de algunos fármacos sobre la salicilemia*. 1949.
- RÍOS SOLÁNS, Gonzalo: *Contribución a la farmacología de la fibra lisa intestinal*. 1950.
- ANDRÉS AGUILAR, Carmen: *Antihistamínicos de síntesis. Interferencias farmacológicas*. 1950. (Esta tesis finalmente no fue leída por matrimonio de la doctoranda, «correspondiéndole el premio Juan José Rivas, su marido», fallecido en el verano de 1986, gran internista zaragozano, muy querido por sus conciudadanos).
- PELEGRÍN SOLA, Enrique: *Shock experimental y su modificación por diversos fármacos*. 1950.
- MATEO RUBIO: *Contribución al estudio de los amonios cuaternarios sobre la secreción gástrica*. 1952.
- GALBE PUEYO, Ramón: *Acción farmacológica sobre el aparato respiratorio de la hidrazida del ácido isonicotínico*. Sobresaliente, 6 de octubre de 1953.
- LÁZARO ALQUÉZAR, Julio: *Resultados farmacológicos de la inyección novocaína-cafeína*. 1953.
- GALBE PUEYO, José María: *Acción paradójica de los tetraetilamonios en el tono y motilidad del intestino delgado del cerdo*. 1955
- BERNARD CLAVERÍA, Gustavo: *Modificaciones del corazón en el shock experimental*. 1958.
- RAMÓN Y CAJAL ABELLÓ, Pedro: *Miorrelajación y espasmolisis del útero. Estudio clínico y experimental*. 1958 (sobresaliente).
- PEG JUARRERO, Vicente: *Aportación a la bioquímica de los barbitúricos*. 1958 (sobresaliente y premio extraordinario).
- MALUMBRES LOGROÑO, Ricardo: *Contribución a la Farmacología del infarto de miocardio*. 1959 (sobresaliente, premio Gobernador Civil).
- BELLO AZNAR, José Luis: *Modificaciones de la glucemia y de la calcemia con pentotal*. 1959.
- TABUENCA GASCÓN, Joaquín: *Estudio experimental de la transfusión endocarotídea*. 1959 (sobresaliente).
- RODRÍGUEZ CAMPOAMOR, José María: *Modificaciones de corazón en el shock experimental*. 1959 (sobresaliente).
- SÁNCHEZ GARCÍA, M.: *5-hidroxitriptamina en asociación con anestesia. Estudio clínico y experimental*. 1960 (sobresaliente).
- GIMENO ROMERO, J. M.^a: *Farmacología del curare*. 1963.
- SOLSONA MOTREL, Fernando: *Contribución al estudio del tiroides con radioyodo 131*. 1966. Premio extraordinario del curso 1965-66.

- SÁNCHEZ-RUBIO GARCÍA, Félix: *Estudio experimental de las bonificaciones de la coagulación sanguínea inducidas por atropínicos de síntesis*, 1973.
- MATEO ARRIZABALAGA, Mariano: *Estudio in-vitro de las alteraciones de la función plaquetaria producidas por la ajmalina*. 1975 (Sobresaliente y premio extraordinario).
- GALBE PUEYO, José María: *Farmacología de la estimulación respiratoria* (aparece reseñado en el libro de B.L. Velázquez). Año ¿?
- GÓMEZ GUILLÉN: *Fijación del largactil y tofranil en sistema nervioso*. Año ¿?

Repasando la lista de colaboradores del largo centenar de publicaciones de don Mariano, podemos señalar como discípulos y colaboradores, que firman con él los trabajos, no menos de los siguientes:

El primero de todos fue el inteligentísimo *Manuel Armijo Valenzuela*, muy pronto catedrático en Cádiz y más tarde en Valladolid obteniendo por nueva oposición la cátedra de Hidrología Médica en Madrid en 1963; en los primeros años *F. Idoipe* y *F. Trinchán*, de singular agudeza (como nacido en Move-ra), a quien el Colegio de Médicos solía encomendar, discutir con Hacienda la masa tributaria global de los colegiados; su inteligencia vencía siempre a los muy capacitados inspectores de Hacienda, que admiraban su inteligencia matemática y dialéctica y gozaban de su palabra y de su excepcional cultura histórica; en el laboratorio, Trinchán era un auténtico maestro, de agudeza, de generosidad, de entusiasmo, de transmisión de afanes, de habilidad técnica; sin duda, ha sido uno de los mejores profesores adjuntos que ha tenido nuestra Facultad de Medicina. *Antonio Zubiri Vidal* colaboró con don Mariano en varios artículos y en la conocida monografía *Fotosensibilización y fotoprotección*. En algunos trabajos aparece asociado el nombre de su hermano *Fernando*, quien sería académico de número y secretario de la Real Academia de Medicina de Zaragoza. *Vicente Peg*, gran bioquímico, hombre generoso, de gran cultura histórica y literaria, poseedor de buena y abundante biblioteca, que poblaba los pasillos de su consulta y casa en Madre Vedruna, 10, fue otro de los mejores en el laboratorio; realizó la tesis doctoral bajo la dirección de don Mariano, tesis muy admirada por Francisco Grande Covián y todavía hoy por muchos otros investigadores.

Al final de su vida académica, junto a don Mariano, firman trabajos los doctores Félix Sánchez Rubio, Ángel García Triviño, Mario Alfonso Sanjuán, y Mariano Mateo Arrizabalaga, su hijo, que se dedicó en cuerpo y alma a ayudar en la docencia y en la tarea asistencial en la Casa de Socorro en momentos difíciles para su salud para su padre. Los componentes de la cátedra de Terapéutica Física, así llamada entonces en toda España, la de Radiología y Medicina Física (nombre actual, precisamente por sugerencia mía en 1971), nos hemos considerado siempre discípulos de don Mariano: el profesor Ma-



Tesis doctorales de Mariano Mateo (1940) y de Vicente Peg (1958), dos de las mejores españolas en el segundo tercio del siglo XX.

rín Górriz, los doctores A. Castillo y R. Midón y yo mismo, pues su actitud, su sentido integrador y su enseñanza entitática fueron decisivas para ordenar nuestra mentalidad.

Don Mariano dirigió también mi tesis doctoral (no obstante haber sido realizado el trabajo experimental en el Instituto de Isótopos Radioactivos de la Universidad de Aix-Marsella (1963–1964), siendo su trabajo experimental dirigido por el Prof. Henri Roux, catedrático y jefe de Servicio de Isótopos Radiactivos del Hospital de La Timone, presentada en 1966 con el título de *Contribución al estudio radioisotópico del tiroides*. A don Mariano y a don Andrés Pié (que me aconsejó en concretos aspectos estadísticos) debo buena parte de la calidad de esta tesis sobre la patología tiroidea, a la que se otorgó el premio extraordinario de doctorado de nuestra Facultad de Medicina del curso 1965–66, leída el 3 de septiembre de 1966; he de agradecer la excelente disposición de don Mariano, que se desplazó generosamente desde el Santuario de Misericordia en el Moncayo donde pasaba sus vacaciones de verano, lo mismo que don Enrique Lafiguera, que lo hizo desde Comarruga, en el Mediterráneo.

Otros discípulos de don Mariano fueron los doctores Martín Laclaustra, Aurelio Forcano, González Allepuz, Javier Celma Delgado, Antonio Gordillo, Marta Zorraquino, Antonia Lezcano, Blanca Sinués, Pilar Martínez Estrada, Agustín Sánchez Francés, Mario Alfonso Sanjuán.



Drs. Antonio Val-Carreres Ortiz y Ricardo Malumbres Logroño
que realizaron la tesis doctoral con don Mariano Mateo Tinao con alta calificación.

Don Mariano fue como se ha dicho, responsable de la asignatura de Terapéutica Física cuando ésta se incorporó al *currículum* de la Facultad. Tuvo eficaz ayuda en don Francisco Marín, que había realizado el doctorado en Madrid con el profesor Sanz Ibáñez y la especialidad en Barcelona con el profesor Carulla. Don Mariano supo atraer vocaciones para la nascente asignatura, y en 1968 obtuvimos la cátedra don Paco Marín y yo mismo, lo que supuso gran alegría para don Mariano, enfermo por aquellos días; recuerdo que mi primera visita al llegar a Zaragoza, después de a mi familia y a la Decana de la ciudad, fue a la Casa de Socorro en donde don Mariano estaba ingresado aquellos días. También Severino Pérez Modrego, Luis Gimeno Alfós, Pedro Mateo, incluso Rafael Herranz, prestigioso radioterapeuta del Hospital Gregorio Marañón de Madrid pueden considerarse discípulos en el espíritu científico que don Mariano supo infundir a la terapéutica física. También Pilar Martínez Comín y Rafael Mancho Pérez.

Nietos científicos de don Mariano podrían considerarse en Radiología Ángel Ascaso, Luis Miguel Tobajas, José Luis Bascuas, Antonio Mateo.

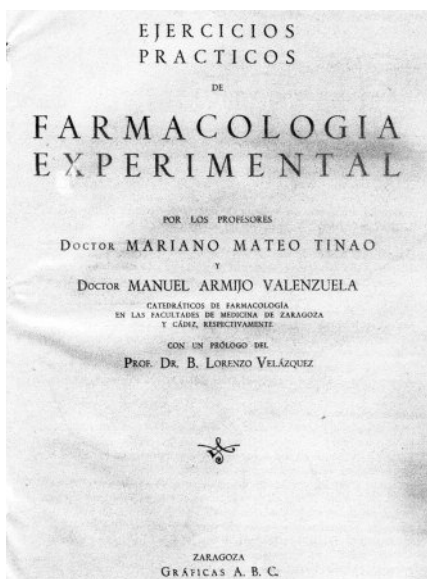
En el CSIC colaboraron un tiempo bajo la dirección de don Martiano, Rafael Gómez Lus, Vicente Peg Juarrero, Antonio y Fernando Zubiri Vidal.

De sus años como *endocrinólogo en la Seguridad Social* (don Mariano manejaba muy bien la patología diabética, suprarrenal y tiroidea), recordaba con

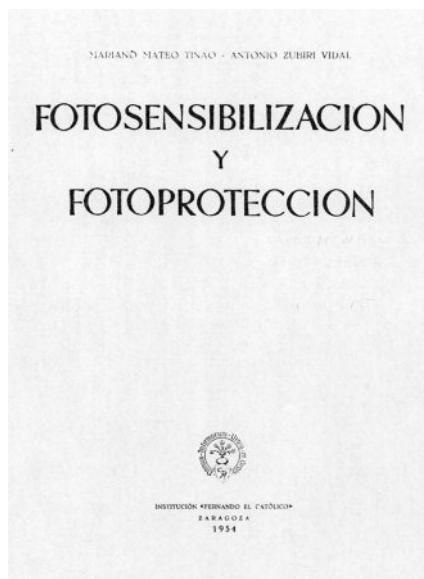
afecto a los doctores Alejandro Gasca, Jaime Whyte, José María Andaluz, sin duda los tres más destacados directivos de la Seguridad Social en Zaragoza en el último medio siglo, y también a Félix Sánchez Rubio, inspector de la Seguridad Social y antes discípulo suyo en Farmacología.

Un notable grupo de médicos que realizaron la tesis doctoral en el laboratorio de Farmacología se consideraron siempre discípulos de don Mariano, y su espíritu está presente en la redacción de las tesis doctorales.

Al obtener don Mariano la cátedra en marzo de 1944, los alumnos de la Facultad de Medicina de Zaragoza, que cursaban en dicho año tercer curso le ofrendaron un sencillo, pero encantador álbum de firmas, con bella portada de Ángel Lalinde. Son 75 los alumnos firmantes y entre ellos leemos los nombres de muchos que serían años más tarde prestigiosos médicos en nuestra ciudad. Entre otros, por no hacer larga la lista, hay que citar los nombres de Emilio Faci Muñoz, José María Ocabo, Pilar Gómez Salinas, José L. Mateos, A. Gómez Abente, J. M.^a Andaluz, Antonio Fuertes Jovellar, Francisco Bouthelier, Luis Constante, Sanz Villuendas, Carlos Susinos, Santos Sanz Sánchez, Jesús Barco, J. M. Talayero, Alfredo Muñíos; de los firmantes, sólo sobrevive uno. El último de los fallecidos es el Dr. José María Ocabo que lo hizo a finales de mayo de 2012 en Zaragoza.



Monografía de Mateo y Armijo que alcanzó diez ediciones.

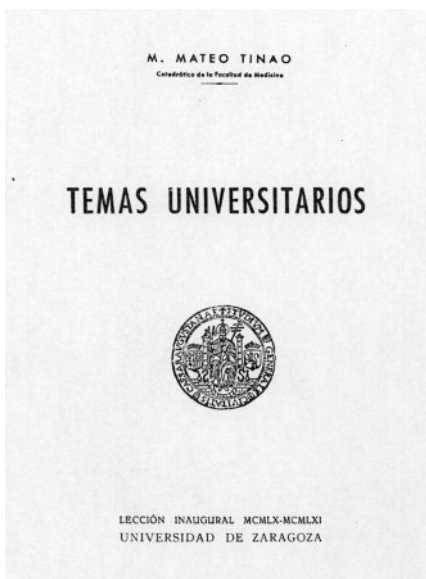


Fotosensibilización y fotoprotección.
Monografía de Mateo y de Zubiri.

Publicaciones del Prof. Mariano Mateo Tinao

Libros y monografías de don Mariano Mateo

1. *Memoria sobre concepto, fuentes, método y programa de la Farmacología*. Madrid, 1943.
2. *Programa de farmacología y terapéutica general (50 lecciones)*. (Mecanografiado, tamaño folio, por una cara, dos páginas), 1943.
3. *Prácticas de Farmacología* (con M. Armijo). Fac. Med. Zaragoza. 1946.
4. *Evolución de la Terapéutica* (Discurso de Ingreso). Real Acad. Med. de Zaragoza, Mayo 1946.
5. *Sulfamidas* (Tesis Doctoral) 1941. Tipog. La Académica, Zaragoza, 1947.
6. *Fotosensibilización y fotoprotección* (con A. Zubiri). IFC, Zaragoza, 1954.
7. *Efectos del suero de la verdad*. (con F. Oliver Rubio, V. Pérez Argilés, J. Guallart, A. Gil Ulecia, G. Marañón), R.A.M.Z., 1954.
8. *Tendencias actuales en Terapéutica* (Oratio Inaguralis). Real Acad. Med. Zaragoza, 1958.

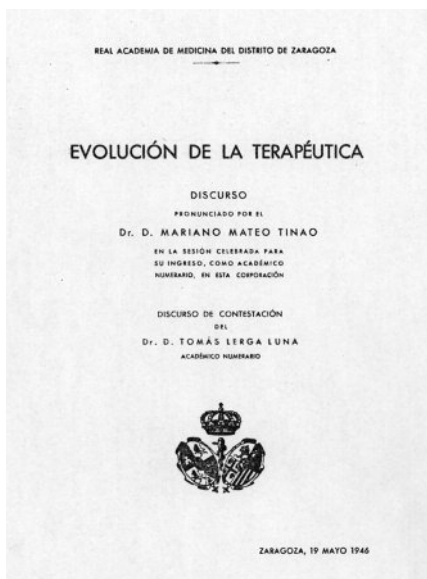


Dos muy importantes monografías de tema humanístico de Mariano Mateo

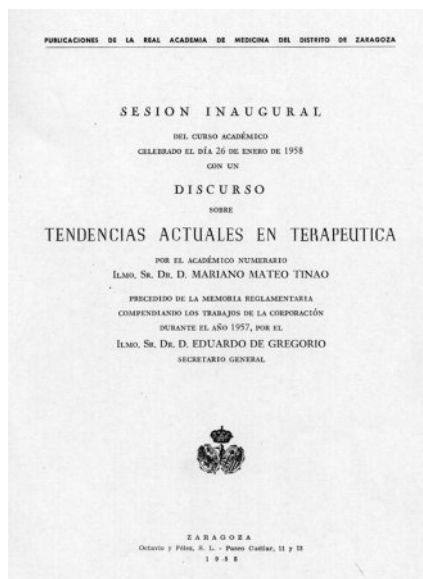
9. *Temas universitarios*. Oratio inauguralis. Universidad de Zaragoza, 1960.
10. *Crisis de la Universidad* (monografía). 1963.
11. *El humanismo cristiano en la medicina y sus épocas* (Monografía). Acad. San Cosme y San Damián, Oratio inauguralis, 38 pp., 1962–1963.
12. *Historia y servicio de la Beneficencia Municipal de Zaragoza* (Monografía encargada). IV Jornadas Med. Arag., 1963.
13. *Farmacología y terapéutica de las vitaminas* (Monografía). Roche, 103 pp., 1964.

Artículos profesionales

1. «Sulfamidas. Modificaciones reaccionales para algunos fármacos». Tesis Doctoral. Tip. La Académica, Zaragoza, enero 1941.
2. «Reacciones adrenalínicas paradójicas por sulfamidas». *Rev. Esp. Farmac. y Therap.*, XIV, 880–887, febrero 1941.
3. «Contribución al estudio de la farmacología de la cafeína» (con B. Lorenzo Velázquez). *Ibidem*, 1475–1483, nov. 1941.



Discurso de ingreso en la R.A. de Medicina de Zaragoza (1946).



Oratio inauguralis de 1958 en la R.A. de Medicina de Zaragoza.

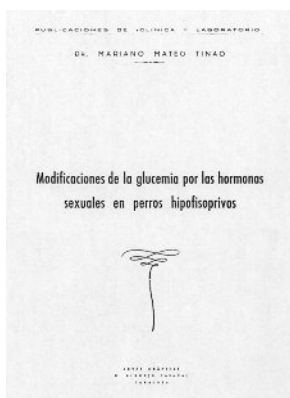
4. «Acción adrenalino-sulfamidas sobre el corazón aislado de rana» (con J. Loscos). *Farmac. y Terap.*, 527-528, 1943.
5. «El ión cinc, adrenalina y acetilcolina». *Farmac. y Terap.*, IV, 42, 297-298, jun. 1943.
6. «Acción de la morfina por vía suboccipital. Sobre glucemia y calcemia». *Farmacoterapia Actual*, sep. 1944.
7. «Tónicos cardiacos por vía suboccipital: acción farmacológica sobre la presión sanguínea y la respiración con senos carotídeos intactos y bloqueados; estudio comparativo con su acción endovenosa» (con Gascó y García Fanjul, Rafael). *Farmacoterapia actual*, II, 17, 1944.
8. «Ión cinc: Acción sobre útero» (con Sanz Sánchez y Roncalés). *Farmacoterapia Actual*, I, 250, 1945.
9. «Farmacología de la Fluoresceína sódica (Uranina)» (con A. Zubiri). *Trab. Inst. Nac. Cienc Méd.*, IV, 409-418, 1945.
10. «Farmacología de la fluoresceína sódica: acciones sobre corazón de rana aislado» (con F. Idoipe). *Trab. Inst. Nac. Cienc. Méd.*, 419-422, 1945.
11. «Tratamiento médico de las infecciones tipo-paratíficas». *Medicina Práctica*, 3, XXIX, marzo 1945.
12. «Medicamentos protectores de la piel para radiaciones ultravioletas. Estudio experimental de algunos de ellos» (con A. Zubiri). *Trab. Inst. Nac. de Ciencias Médicas*, VI, 1946.
13. «El problema etiológico y terapéutico del enfriamiento vulgar». *Medicina práctica*, IV, 38, 1946.
14. «Modificaciones de la glucemia por las hormonas sexuales en perros hipofisoprivos». *Clin. y Lab.*, Marzo, 1946.
15. «Quimioterapia antihelmíntica». *La Medicina Colonial*, I, 1946.
16. «Fundamentos etiopatogénicos de la farmacoterapia anticancerosa». *Medicina Práctica*, IV, 37, 1946.
17. (con F. Trinchán). *Farmacoterapia Actual*, 41, 759, 1947.
18. «Sobre la acción farmacológica de los colorantes» (con F. Trinchán), *Inst. Nac. de Ciencias Médicas*, XI, 41, 759, 1947.
19. «Ión cinc, morfina, adrenalina y glucemia» (con F. Trinchán). *Trab. Inst. Nac. Cienc. Méd.*, 8, 141-144, 1947.
20. «La Terapéutica como disciplina académica». 1947.

21. «Potasio y acetilcolina». *Farmacoterapia Actual*, 32, II, 82, 1947.
22. «Contribución a la farmacología del verde y naranja de metilo, prontosil y rojo congo». *Farmacoterapia actual*, 33, III, 169, 1947.
23. «Contribución a la farmacología del prontosil». *Farmacot. Actl.*, 1947.
24. «Acción del hiposulfito y del carbonato sódico en la intoxicación arsenobenzólica experimental» (con Antonio y Fernando Zubiri Vidal). *Farmacoterapia Actual*, V, 478, 1948.
25. «Toxicología comparada de arsenóxido y clorarsina» (con Antonio y Fernando Zubiri Vidal). *Farmacoterapia Actual*, V, 548, 1948.
26. «Aplicaciones farmacológicas del violeta de metilo y piridium». 1949.
27. «El ácido subcénico en farmacología». *Arch. Ins. Farmac. Experim.*, III, 1, 1951.
28. «Algunos ensayos del estímulo de la acidez gástrica por algunos fármacos». *Arch. Inst. Farmac. Experim.*, III, I, 1951.
29. «Acción de la asociación lovocaína-cafeína sobre la velocidad de sedimentación globular» (con J. Lázaro Alquézar). *Revista Universidad*, 3-4 de 1952.
30. «Contribución al estudio de amonios cuaternarios sobre secreción gástrica» (con Mateo Rubio). *Arch. Inst. Farmac. Experim.* IV, II, 1952.
31. «Experiencias farmacológicas con tripaflavina y verde malaquita». *Arch. Inst. Farm. Exp.*, IV, 1, 1952.
32. «Estudio con el método yodimétrico de las sustancias fotoprotectoras». *Arch. Insti. Farmac. Experim.*, IV, I. 1952.

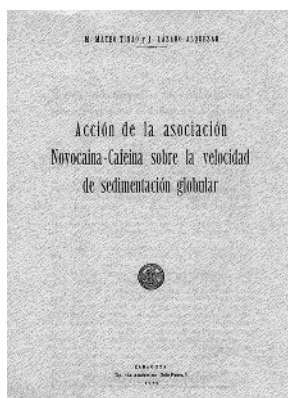


Publicaciones científicas 2, 3 y 5 de M. Mateo.

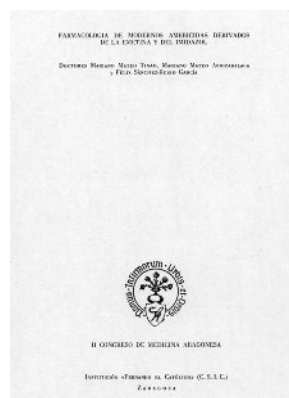
33. «Tercera aportación experimental al conocimiento de las sustancias protectoras de la piel para la acción de los rayos solares». *Arch. Insti. Farmac. Experim.*, IV, I, 1952.
34. «Los amonios cuaternarios por vía subaracnoidea» (con F. Trinchán). *Arch. Inst. Farm. Exp.*, 5, 1 y 2, 1953.
35. «Taquifilaxia y senos carotídeos» (con S. Peyrolón), p. 62 *BLV*, 1953
36. «Acción de la asociación novocaína-cafeína sobre la fórmula y recuento leucocitario». *Arch. Ins. Farmac. Experim.*, VI, I, 1954.
37. «Acciones farmacológicas de la adrenalina y acetilcolina sobre uréter y sus reacciones funcionales con las vitaminas C y PP». *Arch. Farm. Experim.*, VI, I, 1954.
38. «Contribución a la farmacología del curare» (con J. Romero). *Monografía de Institución Fernando el Católico*, 1954.
39. «Farmacología del suero de la verdad y su valor judicial». *Real Acad. Medicina de Zaragoza*, 1954.
40. «Acciones respiratorias de la hidracida del ácido isonicotínico» (con R. Galbe). *Arch. Insti. Farmac. Experim.*, VI, I, 1954.
41. «Contribución a la farmacología del methadone». *Arch. Insti. Farmac. Experim.*, VIII, I y II, 1955.
42. «Acción paradójica de algunos TEA sobre tono y motilidad de intestino aislado de cobaya». *Arch. Farm. Experim.*, VIII, I y II, 1955.



Publicación número 14.

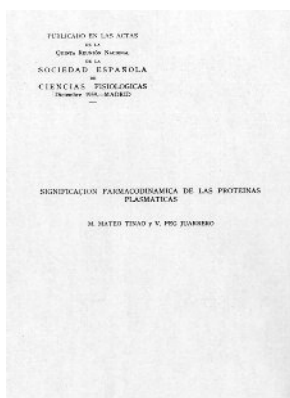


Publicación número 36.

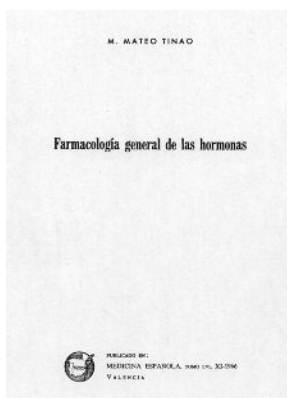


Publicación número 78.

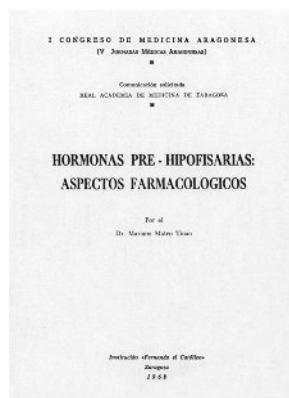
43. «Acciones paradójicas del tetraetilamonio en el tono y motilidad del intestino delgado del cerdo» (con J. M. Galbe). *Arch. Insti. Farmac. Experim.*, 8 (1-2), 176-185, 1955.
44. «Mecanismo de la acción de medicamentos quimioterápicos y antibióticos», *Arch. Fac. Med. Zaragoza*, 4 (1), 83-90, 1956.
45. «Estudios farmacológicos con vitaminas por vía suboccipital». *Arch. Insti. Farm. Experim.*, 1956.
46. «Experiencias farmacológicas con el cliradón». *Arch. Insti. Farmac. Experim.*, VIII, 1 y 2, 1956.
47. «Contribución a la farmacología de la dolantina». *Arch. Insti. Farmac. Experim.*, IX, I y II, 1957.
48. «Farmacología de los modernos bloqueantes nerviosos» (con F. Trinchán). *Arch. Fac. Med. Zaragoza*, 5, 253-277, marzo 1957.
49. «Farmacología de modernos bloqueantes nerviosos: ganglioplejia, neuroplejia, miorelajación. Reseña de sus principales aplicaciones clínicas». *Arch. Farm. Experim.*, IX, 1 y 2, 1957.
50. «Modificaciones farmacológicas de la glucemia y su mecanismo de acción». *Arch. Insti. Farmac. Experim.*, X, I y II, 1958.
51. «Significación farmacodinámica de las proteínas plasmáticas» (V. Peg). *Actas de la V. Reun. Nac. Cien. Fisiol.*, diciembre 1959.
52. «Glucemia y glucodermia» (con A. Zubiri). *Archivos Inst. Farm. Exp.*, XI, 1 y 2, 1959.



Publicación número 51.



Publicación número 75.



Publicación número 76.

53. «Glucemia y anestesia» (con J. L. Bello). *Arch. Insti. Farmac. Experim.*, 1959.
54. «Variaciones de la glucemia y calcemia por anestésicos» (con J. L. Bello). *Arch. Insti. Farma. Exp.*, XI, 2, 1959.
55. «Contribución al estudio de la osificación en fracturas experimentales». *Arch. Insti. Farmac. Experim.*, XII, II, 1960.
56. «Orientaciones terapéuticas actuales». *Arch. Fac. Med.*, 9, 5, Zaragoza, IX, 811–834, septiembre 1961.
57. «Síntesis sobre la farmacología del parasimpático». *VI Jornadas Med. Levante*, febrero 1962.
58. «Quimioterapia en los tumores de vejiga». *Arch. Fac. Med. Zaragoza*, X, 6, 976–983, nov., 1962.
59. «Los fármacos en las urgencias abdominales». *Arch. Far. Med. Zaragoza*, X, 5, 731–752, octubre 1962.
60. «Farmacotoxia del VIII par». *Arch. Fac. Med. Zaragoza*, 1962.
61. «Evolución de la terapéutica». *Clin. y Lab.*, LXXV, 442, enero 1963.
62. «Estudio de las variaciones de las proteínas plasmáticas producidas por quimioterápicos» (con F. Marín, F. Solsona y A. Castillo). *A.E.M.A.*, 12–13. Actas del Cong. Méd. Arag., 71–79, 1963.
63. «Contribución a la farmacología de la vía suboccipital». *Ibidem*, 1963.
64. «Experiencias farmacológicas con la penicilina» (con J. Idoipe y A. Trinchán). *Ibidem*, 1963.
65. «Farmacología de algunos bloqueantes nerviosos ganglionares» (con F. Trinchán). *Ibidem*, 1963.
66. «Modificaciones farmacológicas de la glicemia» (con F. Trinchán e J. Idiope). *Ibidem*, 1963.
67. «La vía intraventricular en farmacología». *Ibidem*, 1963.
68. «Evolución de la terapéutica (II parte)». *Clín. y Lab.*, 55, 442, enero 1963.
69. «Fármacos hipoglucemiantes». *Jornadas Médicas Aragonesas*, 1963.
70. «Luncidril ANP 235. Acción experimental sobre tensión arterial y aparato respiratorio». *Arch. Fac. Med. Zaragoza*, II, 5, 1964.
71. «Tratamiento de la anoxia». *Arch. Fac. Med. Zaragoza*, XIII, 4, 543–559, julio 1965.

72. «Los enzimas en terapéutica». *Libro actas Hosp. Prov. Diput. Foral Navarra*, 1965.
73. «Avances farmacológicos». *Arch. Fac. Med. Zaragoza*, XIV, 1, 91–98, enero 1966.
74. «Bases farmacológicas de la terapéutica». *Arch. Farm. Med. Madrid*, IX, 393–410, junio 1966.
75. «Farmacología general de las hormonas». *Medicina Española*, 56, nov. 1966.
76. «Hormonas prehipofisarias: aspectos farmacológicos» (Ponencia). *I Cong. Med. Arag.*, IFC, 1968.
77. «Farmacología antigua». *Arch. Fac. Med. Zaragoza*, 21, 419–424, 1973.
78. «Farmacología de los modernos amebicidas derivados de la emetina y del imidazol» (con M. Mateo, jr. y F. Sánchez Rubio). *II Cong. Med. Arag.* (AEMA), 23–28, 1973.
79. «Bases farmacológicas para el uso de modernos amebicidas de contacto» (con M. Mateo Arizabalaga y F. Sánchez Rubio). *Arch. Fac. Med. Zaragoza*, XXIII, 101–106, Zaragoza, enero, 1975.
80. «Terapéutica por los antibióticos de amplio espectro antimicrobiano». *Arch. Fac. Med. Zaragoza*, XI, 3, 1963.
81. «Aspectos diagnósticos con radioisótopos en general». *Arch. Fac. Med.*, XIV, 1966.
82. «Épocas de la Farmacología y su relación con la medicina». *Discurso inaugural del I Congreso de Medicina Aragonesa*, Zaragoza, 1968.
83. «Terapéutica de las viropatías». *La prensa médica*. Barcelona.
84. «Ataraxia. Tendencias actuales en terapéutica». *IBIS*, IV, XVI.

Composiciones profesionales no publicadas

1. *Causas de los fracasos de la penicilina en la clínica* (tres cuartillas).
2. *Sinopsis farmacológica* (siete cuartillas por ambas caras manuscritas a pluma).
3. *Sinopsis de la asignatura* (cuartillas mecanografiadas por una o ambas caras).
4. *Exámenes manuscritos de tres alumnos* (J. J. Solano, M. Maged Khadem, Adnam Mahmoud Al. Aidy) con la calificación de aprobado.

5. *Sesión necrológica en memoria de don Ángel Abós*, que no llegó a publicarse, se presentó en la Real Academia. Véase luego resumen.

Trabajos no profesionales de carácter humanístico

1. *Caravana de siglos* (cuatro cuartillas).
2. *Poema a B. R.* (Elegía) de 24 versos.
3. *A unas pestañas* (soneto).
4. *Falanges azules* (cinco cuartillas).

PERSONA

Virtudes intelectuales

Talento ancho y penetrante para toda manifestación intelectual, *rigor y precisión de pensamiento y de lenguaje, afán de claridad* exento de retórica; *eficaz prosa científica* fueron virtudes intelectuales que nos beneficiaron a sus alumnos en sus lecciones y en su tarea investigadora. Su pensamiento era además *original* (sin alardear de ello) en muchas cuestiones. Su idea de que todo conductor debe parecerse a su vehículo para mayor seguridad en el tráfico lla-



Mariano Mateo Tíno.

maba la atención y terminábamos concluyendo todos, aceptando como decía don Mariano, que el Dr. Idoipe, su profesor adjunto, se parecía a su vehículo, un Fiat 1100. Acaso con ello quería dejar de ser hombre de un solo verbo, que nunca lo fue. Su imaginación acompañaba a su originalidad de pensamiento, con gran *capacidad para la asociación de ideas*, a lo que contribuía también la preparación humanística para su trabajo. «Verlo todo, que nada escape», que en alguna ocasión oí en Roma a Juan XXIII, aplicada al sentido científico médico se lo habíamos oído antes a don Mariano.

Debido a su *afán de transmitir*, era claro su *sentido didáctico y moralizante* con *gran capacidad organizativa* y claro *dominio de la lógica deductiva*, y así explicamos su afición a la geografía, a los mapas y a los atlas que coleccionaba para poder luego redactar estupendos trabajos de ensayo científico o geográfico-económico.

Grande era su *velocidad de comprensión*, acaso mayor aún su *capacidad de reflexión* pero cumpliendo con el principio del judío oscense Pedro Alfonso sabía aplicar bien la máxima de éste: *Utilia perquire magno sensu; non magna velocitate* («conviene alcanzar las cosas con gran sentido; no con gran velocidad»).

En mi clasificación de los arquetipos aragoneses, Mateo Tinao constituye junto con José de Calasanz, Julio Palacios, Basilio Paraíso, Mariano Tomeo y Florencio Jardiel uno de los arquetipos aragoneses: el del *pragmatismo ilustrado aragonés*.

VIRTUDES MORALES

Rigor y vigor intelectual, sentido lógico en alto grado, sobre todo deductivo, afán de claridad en la transmisión de saberes, sentido pragmático, componentes esenciales de su talento pudieron ser bien ejecutadas y bien aceptados por sus virtudes morales, unas atinentes a su modo de trabajar; otras a su modo de estar en el mundo; las más íntimas y delicadas en relación a su modo de ser. Examinémoslas aunque sea en síntesis.

¿Cómo trabajó el profesor Mateo Tinao?

Asaeteado por su frágil salud y a pesar de ello, trabajó con gran ánimo, con *evidente energía moral* y lo hizo con *método y disciplina*, con *perseverancia* a pesar de sus adversidades. Además *dirigió* y trató *bien a sus colaboradores*. Los más habituales: el Dr. Idoipe, al que le legaba su sentido de amistad, y a Trinchán por el que profesaba una particular admiración a su técnica y habilidad manual. *Extendía su amistad a los doctorandos y a los alumnos*. El *método* y



Visita a la Fundación Vismara (Como, Italia), don Mariano acompañando a un grupo de alumnos de la promoción 1959.

la *disciplina* eran hábito moral de todos en aquel laboratorio, infundidos por don Mariano; nunca fue el miedo al jefe el que activó nuestras mentes; fue el gusto por hacer las cosas bien, primero para que resultasen bien y en segundo lugar el deseo de contentar a don Mariano.

Con don Mariano existían siempre ganas de trabajar, en silencio sin alharacas, *sin prisa, pero sin pausa*, de ahí que fuesen docenas los que quisieran realizar la tesis doctoral con el Prof. Mateo Tinao, véase listado aparte.

En estas opiniones coincidían algunos que hicieron la tesis con él, entre los más señalados: Ricardo Malumbres y Vicente Peg.

¿Cómo estuvo en el mundo don Mariano?

Con *firmeza y dignidad* en primer lugar, no sólo en la tarea investigadora, académica y docente sino en otras facetas de la vida y en etapas muy delicadas como los años 1931 al 1935, en la *guerra incivil* y en la inmediata postguerra, en donde la *generosidad* supo adobar su *firmeza y dignidad*.

Su *sencillez* daba lugar a su humildad para sí mismo y a la *llaneza* para con los demás. Hombre generoso, pero con matiz aragonés. En sus relaciones no se entregaba desde el primer momento; *ejercía muy bien la mediodistante espera que nos caracteriza*.



Thomas Fuller.



Prof. B. Lorenzo Velázquez, maestro del Prof. Mateo Tinao.

Su transigencia era un aspecto particular de su generosidad; don Mariano supo estar junto a los que no pensaban como él, tratando de acercarse a todos, con bondad, pero también en otras ocasiones por ponderación, por equilibrio, por decoro.

Thomas Fuller, pensador inglés del siglo XVII, había escrito que *la ira es una de las fibras del alma*. Sólo se recuerda en nuestra facultad un momento de ira de don Mariano en su enfado con un estudiante que había copiado, pero además con escasa habilidad y que junto con la entrega del examen escrito, adjuntó torpemente la «chuleta» original. Su ira no era sólo por el engaño sino también por la ligereza del alumno.

La última nota de la personalidad moral de don Mariano fue la *lealtad* con sus ideas y la *fidelidad* con sus amigos y alumnos. En esta postura había mucho de la consideración velazqueña con los discípulos puesto que don Benigno Lorenzo Velázquez defendía a los suyos con energía inusual, aunque no con la ponderación que don Mariano tenía para con los contrarios.

¿Cómo fue?

Podemos reducir a esquema cardinal las virtudes íntimas que don Mariano aportó a su modo de ser y de estar en el mundo. La *seguridad en sí mismo*

derivaba de su sentido de la *fe* y de la *esperanza*, *fe y convicción en el trabajo y en el esfuerzo*, que fundamentaba la esperanza en los éxitos derivados del trabajo.

Fue un hombre de *generosidad* muy grande, fruto de su bondad y de su temperamento liberal. Que le llevaba a emplear mucho tiempo en los interrogatorios al enfermo, en el consejo al alumno y en el afán de resolverle los problemas (como decía la doctora Paradinas). En tercer lugar, su *delicadeza y sensibilidad que se manifestaba en la calidez de su trato*.

Y fruto selecto de su seguridad fue su *religiosidad, muy íntima*; pocos han sabido ejercer su amor al prójimo como él, protector de débiles en los años delicados de 1931 a 1941; de desvalidos como con su hermano Ángel y los enfermos de las consultas de Casa de Socorro y de la Seguridad Social. Su gallardía, proverbial, le permitió los riesgos de ejercer su afecto al prójimo tanto en el período de 1931–1935 como pasado 1945 en que apoyó a muchos que antes de la *guerra incivil* estaban en posiciones políticas contrapuestas; y esto lo llevó a cabo, sin temor a lo que pudieron pensar sus correligionarios más radicales. Su religiosidad la manifestó también en la *práctica de la fe* y en la *enseñanza* que brindó a sus hijos.

Todos nos beneficiamos de su *enseñanza entitática*, esto es, de la enseñanza por el ejemplo, por ese íntimo modo de ser en el que, como había señalado Lupercio Leonardo de Argensola: *envejecido error de los mortales que estiman la opinión más que la esencia*; a don Mariano Mateo Tinao le importaba sobre todo la *esencia de las cosas*. Y ésta es una de las enseñanzas que no se olvidan de un maestro. Fruto de este modo de pensar fue el mutuo afecto que mantuvo con José María Bayo Bayo, hombre de radical simpatía, entendida la simpatía en sentido etimológico de «sentir con», «padecer con el otro».

Aficiones y entretenimientos

Nos resistimos a llamar *hobbies* a los entretenimientos y aficiones muy serias, nada superficiales de don Mariano. Asombraban sus conocimientos de geografía y en su casa atesoraba mapas y atlas muy variados. Supo utilizar muy bien estos conocimientos en su famoso discurso *Temas universitarios*

Era don Mariano hombre que necesitaba y agradecía cálidamente la amistad y el afecto que se le prodigaban. Gustaba cenar con sus discípulos y aún siendo muy frugal en la elección de sus platos, escuchaba con agrado los comentarios que cada comensal hacía de los elegidos.

Nuestra promoción lo propuso como director del viaje de estudios y con él visitamos centros, laboratorios y constructores de electromedicina, de Bar-



Fachada de la catedral de Milán, motivo siempre de admiración de M. Mateo.

celona, la ciudad de Niza, instituciones científicas en Milán, en donde gozó de las riquezas monumentales y nosotros de sus comentarios en el Duomo, en la Galería Vittorio Emanuele. Y disfrutó con una comida en el entonces muy afamado Ristorante Giggi Fazzi, invitados por la fábrica Barazzetti de equipos de Radioterapia de Alta Energía. Su grandeza le hacía ser muy sencillo y gozaba en muchas circunstancias como un niño. En Milán y en Basilea nos hizo ver las particularidades de las costumbres y comidas italianas y suizas. Varios años después aún recordaba la comida que hicimos en Giggi Fazzi. Su notoria capacidad de observación le permitió trasladar varios datos de este viaje a su *Oratio inauguralis* del curso 1960–1961.

La única licencia que quizá se tomase don Mariano Mateo era en su condición de aficionado y animador del Real Zaragoza C.F. Al parecer, su amistad con Cesáreo Alierta, que llegaría a ser presidente del club, le llevó a la afición futbolera. Cuando su hijo me confirmó esta noticia que alguien, no recuerdo quién, me había sugerido, se calmó mi intranquilidad porque no entraba en mi imaginación que un maestro de su categoría pudiera descender a este pequeño paraíso terrenal del pelotón. Y aunque nunca llegó al «forofismo», por ejemplo, del profesor Antonio Beltrán Martínez, también se alegraba o sufría con los éxitos o fracasos, en esos momentos, al igual que hoy, más éstos que aquéllos, del Real Zaragoza.

PROYECCIÓN DE SU FIGURA. JUICIOS SOBRE DON MARIANO

- *El Dr. Álvaro López Melús*, miembro de la Promoción Médica 1952–59 de la Facultad de Medicina de Zaragoza, contesta a mi solicitud de su opinión: «De todos los profesores que tuvimos durante los estudios de licenciatura fue con el que mayor relación tuve, pues además del contacto que tuve con él en las enseñanzas de la Farmacología y la Terapéutica Física nos acompañó en el viaje de fin de carrera en marzo de 1959, lo que sirvió para que la buena impresión que yo ya tenía se acrecentase. Su personalidad, conocimientos y forma de transmitirlos fueron sus más valiosas cualidades. Así gracias a él la Farmacología fue menos árida y más comprensible. Otra virtud suya era su patriotismo. A pesar de no gozar de gran salud, el 18 de julio de 1936 fue al acuartelamiento de San Fernando en Zaragoza para alistarse como voluntario y servir doblemente a la Patria y ¡vaya si lo hizo!, pues su valor resaltó en la contienda lo mismo que sus servicios sanitarios. Este reconocido valor contrastaba con su temor a viajar en avión. En nuestro viaje de estudios hubo de volver de urgencia desde Zúrich a Zaragoza por muerte de su hermano Ángel y hubimos de subirle casi a empujones al avión. Al recordarle ahora en que se cumplen cien años de su nacimiento en Bañón me complace recordar con cariño a este buen aragonés, excelente profesor y gran persona que dejó un recuerdo inolvidable en nuestra Facultad de Medicina».



Álvaro López Melús

- *La Dra. Rosario Paradinas*, natural y residente en El Aiun (Sahara), estudió la carrera en Zaragoza y gozaba muy joven de evidente prestigio en su tierra, por lo que un semanario de su localidad le realizó una entrevista en la que, a la pregunta del periodista Burón y Verdú, «¿Un personaje de la Medicina admirado por ti?», la entonces joven doctora declaró (revista *Sahara* VI, 287, pp. 14–15, 1969): «El profesor de Farmacología, que tuve durante la carrera, el Prof. Mateo Tinao, uno de los hombres que mejor comprende al alumno, se preocupa de él en todos los órdenes, que nos atendía en cualquier momento y nos resolvía las dudas; sus clases eran siempre las más didácticas; enseñaba, no por el lucimiento personal, sino porque él necesitaba que los alumnos aprendieran; nos daba todo lo que necesitábamos; por eso le admiro, y porque es un gran hombre y un estupendo profesor; sus enseñanzas tenían el calor de las cosas vivas, llenas de humanidad e interesantes en todos los momentos. Pocas clases había así».



Rosario Paradinas.

- *Dr. Joaquín Callabed*, natural de Biescas, donde se retira a veces a su *rincón de Prometeo*, estudió en Zaragoza. La profesión le llevó a Barcelona y allí triunfó y preside el Club de Pediatría social. De notable erudición, preside también en Barcelona un club literario, que integra también a su esposa, la escritora Julita Emperador, zaragozana del Coso bajo. Gran admirador de don Mariano ha sabido sintetizar en acertadas frases la personalidad del insigne maestro turolense, «quien con su palabra y sus consejos troquelaba hombres».



Joaquín Callabed.

- *Dr. Antonio Zubiri* fue ayudante de la Cátedra de Farmacología y más tarde prestigioso dermatólogo de Zaragoza y presidente de la Diputación Provincial. Sentía gran afecto por don Mariano, camarada político en los años 30 y sobre todo admiración al jefe de la Cátedra con quien realizó su tesis doctoral (al igual que su hermano Fernando) y publicó no menos de media docena de trabajos. En una ocasión inaugural de un congreso de medicina aragonesa dijo refiriéndose a don Mariano lo siguiente: «A la Universidad la amamos también porque dentro de ella existen hombres como Mariano Mateo Tinao que a través de su labor docente, con su impronta de caballerosidad y entrega total hizo brotar en nosotros el sentido de amor y recuerdo imperecedero de la Facultad. Mariano Mateo Tinao es auténtico catedrático y auténtico universitario. Es de los hombres que construyen con verdadera pasión esa Universidad que tanto amamos».

- *Dr. José Antonio Gascón*, sariñenense, que estudió en nuestra Facultad de Medicina (a la vez que trabajaba, cuando era aún poco habitual), con excelente resultado, quien fue hasta hace unas semanas en que se jubiló profesor adjunto de Anatomía en la Facultad Tradicional de Barcelona, y especialista en dicha ciudad de Endodoncia, se ha retirado al viejo Reyno poniendo fin a su diáspora y a su meritoria dedicación de *embajador del Viejo Reyno en el Condado de Cataluña*. Así describe Gascón a don Mariano en correctos trazos: «Era hombre afable, cordial, de bien timbrada voz. Explicaba siempre de pie y no se ayudaba de notas, apuntes o diapositivas. Muy puntual, no pasaba lista. Tenía prestigio entre los estudiantes. Era él quien impartía las clases teóricas, muchas de ellas magistrales. Enjuto, bien vestido, sin ostentación con cierta elegancia en el andar y buen porte. Con buena dicción, hacía comen-



José Antonio Gascón.

tarios con ingenio. A mí me gustaban sus clases y asistía asiduamente. Hombre sosegado y bondadoso. Rostro viril y agraciado. Pelo negro y abundante. Quizá andaba por los 50 años (el doctor Gascón se refiere a 1962, en cuyo enero el doctor Mateo había cumplido 51 años). Circulaba entre los estudiantes alguna anécdota de su bondad. Sus comentarios, fruto de su bienazonada cultura, eran abundantes». En el juicio solicitado por mí, el doctor Gascón añadía las opiniones de otros (el doctor Martín Moradillo, comentaba su laboriosidad, señalando que, además de magnífico docente, era quien cerraba las consultas externas de la Residencia José Antonio, antiguo nombre del hoy Hospital Universitario Miguel Servet, pues atendía a los pacientes, por tarde que llegasen). Completa su retrato el doctor Gascón con una frase de otro médico monegrino, el doctor Miguel Urcia Fuertes: «Don Mariano era un pedazo de pan».

- *El Dr. Ángel García Triviño*, profesor ayudante de Clases Prácticas, que llevó a cabo la especialidad de Radiodiagnóstico en el Departamento de Radioelectrología Medicina Nuclear del Hospital Universitario Miguel Servet, bajo mi dirección, y que actualmente sirve la plaza de jefe de sección del Centro Grande Covián, ha escrito unos muy bien concatenados párrafos que muestran su admiración y afecto al maestro.
- *El Dr. Gregorio García Julián*, antiguo profesor de Histología y de Anatomía Patológica en nuestra facultad (más tarde jefe de servicio en el Hospital Universitario Miguel Servet hasta su jubilación) y académico de número de la de Medicina de Zaragoza, admiraba en don Mariano Mateo sus profundos y amplios conocimientos, su capacidad para transmitirlos y el amor y pasión que puso en todo; ya Paracelso, que vivió una temporada en Zaragoza, había escrito aquello de «donde no hay amor al hombre, no hay amor al arte».
- *El Dr. Carlos Val-Carreres*, que fue hasta hace poco vicepresidente de nuestra Real Academia de Medicina, conoció bien a don Mariano Mateo en el ambiente académico y en el ambiente humano, pues don Mariano pasaba los veranos en el santuario de Misericordia, en las casas de Ramón Gracia, cerca de la casa de verano de la familia Val-Carreres y pudo conocer bien el aspecto humano, su sencillez, su sobriedad y su austeridad y alabando el modo en que educó a sus hijos en estas virtudes.



Gregorio García Julián



Carlos Val-Carreres.



R. Lozano Mantecón.



Rafael Gómez Lus.

- *El Prof. Ricardo Lozano Mantecón*, de fina inteligencia, equilibrada y bien aprovechada herencia de sus padres, el Prof. Lozano Blesa y doña María Josefa Mantecón (que, por ello, pudo conocer de estudiante, a don Mariano), me resumía el carácter profesoral de don Mariano por «el afán de transmitir, su garbo y claridad para hacerlo y su deseo de agradar en el alumno o en el interlocutor».

- *El Prof. Rafael Gómez Lus* lo conoció desde el triple punto de vista como alumno de tercer año (curso académico 1950–51) en la licenciatura, como compañero en el claustro de la Facultad de Medicina de Zaragoza desde 1967 en que don Rafael alcanzó la cátedra de Microbiología e Higiene y aún antes en los años en que el Dr. Gómez Lus era profesor adjunto y encargado de la cátedra; por último, como académico de número de esta Casa desde junio de 1973 en que el prof. Gómez Lus leyó su discurso de ingreso (don Mariano lo era desde 1946). Este es el juicio que me expresa por escrito el Prof. Gómez Lus: «No hay duda de la trascendencia que el Prof. Mateo Tinao ha tenido para muchas generaciones, que no sólo lo recuerdan sino que lo conservamos con profunda gratitud en nuestro pensamiento. Siempre

a disposición de sus alumnos a los que ofrecía colaboración, explicaciones y apoyo por lo que sus cursos de doctorado tenían evidente prestigio. Así surgía la oportunidad de prolongar su magisterio, seleccionando a sus alumnos para realizar trabajos de investigación en su laboratorio de Farmacología y frecuentemente realizar su tesis doctoral. Todo un ejemplo con medios económicos limitados, pero con profesores admirables. Recordamos la estrecha relación con su maestro Benigno Lorenzo Velázquez, catedrático primero de Zaragoza y luego de la Complutense. Además, don Mariano despertaba admiración porque los docentes que escriben, en especial cuando lo hacen reflejando lo que ha sido su trayectoria profesional, proyectan su estilo, comparten sus experiencias y transmiten su valioso legado a sus lectores». La última frase tiene peso.

El autor de esta biografía participa de las opiniones recién señaladas de estos profesores y médicos y afirma no haber oído nada en contra del insigne maestro de Farmacología, «gran médico y mejor persona», como señala al final de su comentario el doctor José Antonio Gascón. Don Mariano enseñó hechos; más aún, modos. Su enseñanza por el ejemplo (enseñanza entitática) fue todavía más útil que su enseñanza de los hechos (enseñanza didascálica). Su

amor a la Universidad, a la Facultad de Medicina, a la Casa de Socorro, a sus discípulos tenía mucho de romántico. Como diría Laín fue un romántico positivista, caballero de absoluto fiar. Coronó su amorosa actuación el amor a la familia.

PROYECCIÓN Y LEGADO DE SU VIDA, OBRA Y SU PERSONA

Don Mariano nunca ambicionó protagonismos. Podía haber aspirado por sus condiciones intelectuales y por su valía moral a más cosas. Su salud, lo hemos dicho no le acompañó. Quiso quedar en Zaragoza y fue *in pectore* el sucesor de Velázquez en la jefatura de la Escuela de Farmacología. Gozaba del aprecio y del respeto de la mayor parte de sus colegas de Escuela (Armijo, Bayo y Sanz Sánchez; también de García Jalón. Y del Prof. Pascual López Lorenzo, jefe de la Escuela Zaragozana de Tecnología de los Alimentos) y de la especialidad (por parte de la Escuela rival de García Valdecasas, era el más querido de los discípulos de Velázquez).

La figura de Mariano Mateo se ha agigantado en el tiempo. Los, al menos, setenta doctorandos son uno de sus timbres de gloria. Su proyección en la vida científica y médica de Zaragoza, fue tanta como en su Universidad, en la que fue interventor general y en la española en la que fue consejero nacional de Educación.

Pero acaso sean sus virtudes morales su mejor prenda. Su gallardía moral le ganó la admiración de los que le conocieron y sobre todo su caballerosidad con los alumnos, como señalaba la doctora Rosario Paradinas, destacada médico sahariana (o saharauí), nacida y ejerciendo en El Aiun. Su ecuanimidad



Paracelso.



Baltasar Gracián.



Gregorio Marañón.



El Prof. Solsona durante su intervención en la sala
Mariano Mateo Tinao en la localidad de Bañón (Teruel) (26.06.2011).

en las calificaciones no le llevó como a otros destacados catedráticos, por mor de originalidad, a no otorgar a brillantes alumnos las calificaciones más altas, los que por otra parte podrían ser con alta probabilidad futuros compañeros suyos en el claustro de profesores (como lo fueron Gómez Lus o Guillén). Mi respeto me impide ahora citar el nombre de profesores de nuestra Facultad que no concedieron matrícula de honor a quienes pocos años más tarde serían catedráticos muy queridos en nuestra Facultad; en cambio don Mariano fue hombre justo y generoso con todo estudiante que destacara. El autor de este libro, que tantas cosas debe a don Mariano Mateo, comienza por reconocer las matrículas de honor que le otorgó en el curso 1955–1956 en la asignatura de Farmacología y Terapéutica y en la de Terapéutica Física y se enorgullece de haber comenzado su carrera académica hacia la cátedra de Radiología y Medicina Física con la obtención, por oposición, de la plaza de alumno interno pensionado de la misma, en tribunal presidido por el Prof. Mateo, en noviembre de 1956.

Estas mismas virtudes morales, de don Mariano: generosidad, pasión puesta en sus afanes, en el ejercicio de cualquier actividad, sentido de la justicia, transigencia, entre otras, las aplicó también a sus tareas académica, investigadora y clínica. Su prosa, científica y su obra de carácter humanístico, gozaban del primor con que ejecutó su interés por cualquier asunto. Paracelso ya había escrito que: «Donde no hay amor al hombre no hay amor al Arte»; Gracián lo dijo también: «No importa que el entendimiento se adelante si el corazón se queda»; Marañón lo aplicó a la concreta actividad médica muy hermosamente: «Allá donde no llega la Ciencia llega siempre el Amor».



El Prof. Mariano Mateo Arrizabalaga ante la placa recién descubierta en honor de su padre (26.06.2011).

CONMEMORACIÓN DEL CENTENARIO DE SU NACIMIENTO

Antes de terminar su mandato como presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, a finales de 2010, el autor de estas páginas advirtió de la proximidad de la fecha del centenario del nacimiento (10 de enero de 2011), acordándose por la nueva junta de Gobierno, a comienzos de año, se llevase a cabo una solemne sesión que me fue encomendada, lo que agradecí. Esta sesión tuvo lugar el día 7 de abril de 2011. Ya para entonces había yo comenzado la redacción de una biografía para la que recibí la ayuda de los doctores Mariano Mateo Arrizabalaga, Javier Lanuza y Ángel García Triviño, egregios seguidores del maestro.

El Ateneo de Zaragoza recordó la figura de Don Mariano, dedicándole el editorial del Boletín del Ateneo de marzo 2011 y una semblanza (p. 8 en el Boletín 173, de junio de este año). La XXVI Peregrinación civil visitó Bañón, su pueblo natal, el 26 de junio, donde se descubrió una placa a él dedicada y el Ayuntamiento de Bañón tuvo el gesto señorial de dedicar la buena sala de conferencias con el nombre de Mariano Mateo Tinao. Allí se presentó la primera edición de este libro, estando presentes la totalidad de sus encantadores vecinos, con su Ayuntamiento a la cabeza, antiguos alumnos y discípulos de don Mariano, académicos, representantes de otras instituciones a las que perteneció don Mariano (Casa de Socorro y Seguridad Social) y lógicamente la buena familia de don Mariano, hijos y nietos. Grata jornada que enseñó a todos como debe ser la conmemoración del centenario del nacimiento de un insigne. Todos los asistentes manifestaron su reconocimiento a su mayúscula labor en el siglo XX.



Solemne sesión académica en el centenario del nacimiento del prof. Mariano Mateo. F. Solsona pronuncia la *laudatio*. En el estrado, los académicos F. Tormo, R. Malumbres, R. Gómez-Lus y Ferreira, J.M. Civeira y en la fila inferior, M.C. Rubio y M. González.

* * *

Don Mariano nunca pasó factura de sus favores. Nunca se sirvió de su posición. Nunca abdicó de sus creencias. Sirvió gallardamente a la Universidad española, sin servirse de ella. Perpetua lección para los que tuvimos la fortuna de estar cerca de él en una época trascendente de nuestra vida, de lo que damos gracias a Dios todos los días.

BIBLIOGRAFÍA

BURÓN, J.; VERDÚ, J.: «Entrevista a la Dra. R. Paradinas», en la revista *Al Aiun-Sabara*, VII, n.º 28u7, pp. 14–15, 1969.

CASTELLANO ARROYO, María: *Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Zaragoza*, el día 12 de mayo de 1988.

LERGA LUNA, T.: *Discurso de contestación al de ingreso del prof. Mariano Mateo*. Real Academia de Medicina de Zaragoza, 19.5.1946.

LORENZO VELÁZQUEZ, Benigno: «El prof. Mariano Mateo Tinao». *Arch. F. Med. Madrid*, IX, 6, pp. 393–394, 1966.

MATEO TINAÓ, M.; ARMIGO VALENZUELA, M.: *Libro de Prácticas de Farmacología*. (Prólogo de B. Lorenzo Velázquez), Zaragoza, 1946.

MATEO TINAÓ, Mariano: *Evolución de la Terapéutica*. Discurso de ingreso en la RAM, Zaragoza, 19–5–1946.

MATEO TINAÓ, Mariano: *Tendencias actuales en Terapéutica. Oratio inauguralis* del curso 1958 de la RAM. Zaragoza. Memoria, 1958.

MATEO TINAÓ, Mariano: *Temas Universitarios. Oratio inauguralis* de la Universidad de Zaragoza. Zaragoza, 1960.

MATEO TINAÓ, Mariano: *El humanismo cristiano en la Medicina y sus épocas*. Discurso inaugural de la Academia de San Cosme y San Damián, Zaragoza, 1962.

MATEO TINAÓ, Mariano: *Historia y servicio de la Beneficencia Municipal de Zaragoza*. Ponencia oficial de las IV Jornadas Médicas Aragonesas, Zaragoza, 1963.

SIMÓN ZORRAQUINO, José: «Hombres de mi tierra: el doctor Mariano Mateo». *Gramma*, 2ª época, 3, 44, 2007.

SOLSONA, F.: Voz «Mateo Tinao, Mariano». *Gran Enciclopedia Aragonesa*, apéndice I, 1981.

SOLSONA, F.: «El prof. Mariano Mateo Tinao, maestro de la Farmacología». *Heraldo de Aragón*, 4.2.1987.

SOLSONA, F.: «Don Mariano (Mateo Tinao)». En el libro *Nuestros Maestros. Catedráticos de la promoción médica de Zaragoza 1952–1959*. pp. 58–60. Promoción Médica de Zaragoza 1959, Zaragoza, 2009; 2.ª ed. 2011.

SOLSONA, F.; TOBAJAS L. M.: *Boletín del Ateneo de Zaragoza*. Meses de marzo y de junio de 2011.

SOLSONA, F.: *Vida, obra y persona del Prof. Mariano Mateo Tinao*. Ateneo de Zaragoza, 2ª ed., 2011.

ZUBIRI VIDAL, A.: «El prof. Velázquez y los médicos aragoneses». *Heraldo de Aragón*, 29.6.1986.

ZUBIRI VIDAL, A.: «En memoria del prof. Mateo Tinao». *Heraldo de Aragón*, 8.2.1987.

SOLEMNE SESIÓN DE RECEPCIÓN
DEL DÍA 5 DE MAYO DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

HECHOS, MITOS Y PARADOJAS DE LA
GESTIÓN SANITARIA EN EL SISTEMA
SANITARIO PÚBLICO

POR EL
ILMO. SR. D. JOSÉ IGNACIO CASTAÑO LASAOSA
ACADÉMICO ELECTO

DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO DEL
ILMO. SR. D. CARLOS VAL-CARRERES GUINDA
ACADÉMICO NUMERARIO

*Publicado en tomo aparte.



Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda.



Ilmo. Sr. D. Jose Ignacio Castaño Lasaosa.

**PALABRAS DE CLAUSURA DEL PRESIDENTE EN LA
SOLEMNE SESIÓN DE INGRESO DEL ACADÉMICO ELECTO
DR. D. JOSÉ IGNACIO CASTAÑO LASAOSA**

Antes de dar por finalizada esta solemne sesión quisiera destacar que la Real Academia de Medicina de Zaragoza se congratula del ingreso del Ilmo. Sr. Dr. D. José Ignacio Castaño Lasasa, como nuevo académico de número, ya que esta incorporación tiene un significado especial: la adaptación de nuestra Institución a una época, como la actual, de grandes cambios de la Medicina y de nuestra Sociedad. Por vez primera esta Real Academia contará con un experto en Gestión Sanitaria, esa nueva especialidad médica, que debe contribuir a nuestra irrenunciable vocación de excelencia.

Deseo felicitar al nuevo académico y a nuestro compañero el Ilmo. Sr. Académico numerario Dr. Val-Carreres por sus excelentes discursos de recepción y de contestación, respectivamente. Entre ambos mesogestores ha discurrido el protagonismo esta tarde.

El Dr. Castaño ha desarrollado brillante y cartesianamente un discurso conceptual en el que define hechos, mitos y paradojas de la gestión sanitaria con una visión personal y original que invita a un debate apasionante. Especialmente interesantes me parecen dos ejemplos: uno, es su análisis sobre la superespecialización en medicina que plantea un nuevo síndrome, que denominaría síndrome de Ulises, recordando al célebre mito—hoy estamos de mitos— de la Antigua Grecia, en donde el paciente, como el héroe griego, corre el peligro de ir de especialista, sin tener un médico que sea interlocutor cálido entre aquellos y actúe, por tanto, como director indispensable de una buena medicina. Espero que en próximas sesiones de nuestra corporación tengamos la ocasión de discutir sobre el particular; el otro, sería sobre las evaluaciones cada 4 años de Jefes de Servicio o de Sección, aspecto este novedoso que exige, en mi opinión, que los evaluadores sean expertos e independientes. El Dr. Castaño lo es, como esta tarde ha demostrado cumplidamente.

Además, nuestro nuevo académico, entre otros méritos curriculares que ha señalado el Dr. Val-Carreres en su brillante discurso de contestación, demuestra una importante formación humanística en la que destaca su afición a otras

artes no médicas como es la pintura, siendo actual Presidente de la Fundación Zabaleta. Como ustedes conocen Rafael Zabaleta fue un destacado pintor nacido en el año 1907 en el bellissimo pueblo jiennense de Quesada y que pertenece al realismo expresionista español, corriente que arranca con la figura universal de nuestro Goya; Zabaleta era un pintor metódico y perfeccionista que se consideraba discípulo de la escuela de París representada entre otros, por Picasso, Cezanne, Van Gogh y Matisse. Además Zabaleta es antepasado directo del Dr. Castaño que en su discurso de esta tarde ha sido también, como su ilustre familiar, metódico y perfeccionista.

Felicitaciones de nuevo a los Drs. Val-Carreres y Castaño y a esta Real Academia que se enriquece con la dotación de esta nueva especialidad médica.

Se levanta la sesión.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 19 DE MAYO DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

LEVADURAS ENOLÓGICAS, VINO Y SALUD

POR EL
PROF. DR. D. JESÚS MANUEL CANTORAL FERNÁNDEZ
CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA
DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DEL MAR Y AMBIENTALES
DE LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

PRESENTADO POR LA
ILMA. SRA. D^a. CARMEN RUBIO CALVO
ACADÉMICA NUMERARIA



Ilma. Sra. Dª. Carmen Rubio Calvo.

Excmo. Sr. Presidente,
Ilustrísimos Señores y Señora académicos,
queridos amigos.

Lo primero, quiero expresar mi agradecimiento a esta Real Academia por brindarme la oportunidad de presentar al Profesor Cantoral quien va a hablarles sobre levaduras enológicas, vino y salud. Tema con el que deseo, muy sinceramente, pasen un rato agradable.

El Prof. Jesús Manuel Cantoral nace en Vega de Monasterio, (León, 1955) es licenciado en Biología por la Universidad de León. Realiza la Tesis Doctoral (1988) también en la Universidad de León, sobre aspectos moleculares del hongo *Penicillium chrysogenum*. Posteriormente, con su director de tesis el Profesor Juan Francisco Martín, realiza una serie de trabajos sobre los aspectos bioquímicos y genéticos en la biosíntesis de penicilina. Completa su formación en las Universidades de Bristol (U.K.), Berlín (Alemania) y Seattle, (EEUU).

En el año 1991 se incorpora a la Universidad de Cádiz y allí crea el grupo de «Microbiología Aplicada» **centrando sus trabajos en levaduras enológicas, tanto de vinos jóvenes como sometidos a «crianza biológica».**

En el año 2003 obtiene una cátedra de Microbiología en la Universidad de León y posteriormente, en el 2007, en la de Cádiz, donde continúa dirigiendo el grupo de investigación previamente mencionado. Desde el año 2008 es Director del Departamento de «Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública». En el 2009 es nombrado Académico Correspondiente de Mérito de la Real Academia de Medicina de Cádiz.

Yo he tenido la oportunidad de coincidir con el Profesor Cantoral en diversas ocasiones. Los dos somos microbiólogos y, además, compartimos un interés común: el estudio de los hongos. La que les habla, por hongos patógenos productores de enfermedades en el ser humano y el conferenciante ha estudiado *Penicillium chrysogenum*, hongo productor de penicilina, hongos fitopatógenos relacionados con la vid y, actualmente, levaduras enológicas. Ambos hemos coincidido en los Congresos de Micología pero, el momento definitivo en nuestro común caminar, ha sido el azar administrativo. Y es esa circunstancia la que me permitió conocer a fondo sus trabajos sobre *Sacharomyces cere-*

visiae. Desde entonces, mi interés por las levaduras enológicas fue en aumento, llegando a inducir a otros microbiólogos de nuestro Departamento, el Profesor José Antonio Aínsa, a profundizar en este tema, y ya tenemos una asignatura sobre Microbiología Enológica (código 66024, con 6 créditos ECTS) en el Master de Bioquímica y Biología Molecular, del grado de Biotecnología de esta Universidad de Zaragoza.

Vino y salud...Realmente, los beneficios saludables del vino han sido experimentados y reconocidos desde hace siglos. Sin embargo, muchas de sus propiedades solo han sido estudiadas, con rigor, muy recientemente; sobre todo las relacionadas con el sistema cardiovascular. Esta actividad de prevención biológica del vino está justificada por su contenido de diversos compuestos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonoides, resveratrol, etc.) que tienen una gran capacidad protectora de las lipoproteínas LDL frente a la oxidación. La capacidad antioxidante del vino está directamente relacionada con su contenido en polifenoles y aquí es necesario recordar que no todos los vinos son iguales. La mayoría de las sustancias beneficiosas del vino se acumulan en el hollejo de la uva. El vino tinto es más conveniente que el vino blanco debido a su proceso de elaboración, ya que el mosto se macera con la piel y las pepitas, permitiendo que las sustancias saludables que contienen ambos elementos pasen al vino. Además, la uva negra es más rica en taninos.

Una fecha decisiva en la valoración del vino como agente «saludable» es 1991 cuando, en un programa de la televisión americana CBS, los profesores Serge Renaud de Lyon y Curtis Ellison de Boston comentan el papel protector que supone el hábito de beber vino moderadamente. Emitieron un informe basado en sus estudios epidemiológicos, concluyendo que la menor mortalidad cardiovascular de los franceses se debía, aun teniendo iguales niveles de colesterol en sangre que los otros grupos valorados, al consumo diario de, aproximadamente, ¼ de litro vino.

Desde entonces se ha creado un estado de opinión muy favorable respecto a los beneficios que supone para la salud el consumo moderado de vino. Casi podríamos decir que ha sido como un «tiempo eje», basado en la expresión del filósofo alemán Karl Jaspers, por lo que ha supuesto de cambio de mentalidad en la opinión pública. Tal es así que se pasa a recomendar su consumo moderado, con el fin de reducir, hasta un 20%, el riesgo de cáncer, infarto de miocardio y accidentes vasculares cerebrales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es bueno tomar 3 copas de vino al día, acompañadas de comida.

A raíz de esto, la Organización Internacional de la Viña y el Vino, organismo que trata de la superficie mundial de viñas, producción vitivinícola global y otros elementos de este tema, creó una subcomisión que se ocupa de aten-

der los aspectos fisiológicos del consumo del vino, impulsando las investigaciones en el campo de la salud. Sin embargo, no hay que olvidar que el vino no es un medicamento sino un alimento que es necesario degustar y, además, tomar con moderación.

Tal vez, la elaboración del vino por los primitivos viticultores fue un hecho ocasional, al darse cuenta que solamente era necesario dejar el machacado de las uvas (el mosto) a fermentar. Ahora sabemos que es en la superficie de las uvas donde se encuentran las levaduras que llevan a cabo la vinificación. Pero el concepto de levadura, como microorganismo responsable de este proceso, es desarrollado muchos años más tarde, con los trabajos de Pasteur (1872). Entonces se revela la actividad microbiana de las levaduras que realizan la bio-transformación del mosto (compuesto principalmente por glucosa y fructosa) en alcohol y dióxido de carbono.

Los estudios de Müller sobre genética de levaduras permitieron emplear cultivos puros de *Sacharomyces cerevisiae* introduciéndose el concepto de «fermentación inoculada», que daba como resultado una calidad y cantidad de vino muy mejorada. El posterior desarrollo de las técnicas microbiológicas ha permitido seleccionar levaduras con características apropiadas para la mejor vinificación.

Por otra parte, en el proceso de vinificación espontánea existe una selección natural de las distintas especies de levaduras a lo largo de la fermentación en función de los cambios ambientales: acidez y presencia de diversos metabolitos intermediarios. En la primera fase, cuando el grado alcohólico es bajo, predominan los géneros *Kloeckera*, *Hansenula*, *Pichia*, *Candida*, *Rodotorula* y *Kluyveromyces*, que aseguran el inicio de la fermentación. A medida que ésta avanza, aumenta el grado alcohólico, y esas levaduras son desplazadas por *Saccharomyces*, siendo la especie *S. cerevisiae* la principal responsable de la fermentación. Es esta diversidad de cepas de levaduras la que confiere a estos vinos una especial complejidad en sus características sensoriales y son sus señas de identidad. Sin embargo, existe un inconveniente en las fermentaciones espontáneas: son impredecibles, pudiendo producirse inicios tardíos, paradas o fermentaciones lentas así como proliferación de levaduras contaminantes u otras indígenas que no aporten al vino las características deseadas.

La alternativa a estas fermentaciones espontáneas son las fermentaciones inoculadas con levaduras seleccionadas autóctonas de la propia Bodega, aportando alta calidad a los vinos y dándoles un carácter típico de la región donde se producen, lo que les proporciona una diferenciación y un valor comercial añadido.

Otra de las líneas de investigación en el campo de las levaduras enológicas que están realizando el Prof. Cantoral y su grupo, es la caracterización microbio-

lógica y genéticamente de las cepas de levaduras presentes en la «crianza biológica». Estos trabajos se han realizando en diversas bodegas tradicionales como las de Jerez y Sanlúcar de Barrameda en la provincia de Cádiz y de Montilla–Moriles en la de Córdoba, aunque este tipo de vinos también se produce en otras regiones vitivinícolas del mundo como Sudáfrica, California, Cerdeña o Hungría.

Sus investigaciones se realizan en las levaduras denominadas «levaduras de velo de flor» que aparecen en vinos de «crianza biológica» (finos y manzanillas) al final de la fermentación alcohólica del vino. Se trata de unas biopelículas que se forman en las barricas de crianza denominadas «velo de flor», por ser en primavera cuando tienen su mayor desarrollo. El «velo de flor» surge de forma espontánea como un mecanismo adaptativo que permite a las levaduras desarrollarse en un medio en el que están obligadas a asimilar etanol y glicerol mediante respiración, como principales fuentes de carbono, una vez agotados los azúcares fermentables.

Estas levaduras autóctonas pertenecen, casi exclusivamente, a la especie *Sacharomyces cerevisiae*, y se han diferenciado cuatro grupos catalogadas como razas fisiológicas: *beticus*, *cheresiensis*, *montullensis* y *rouxii*.

El conjunto de estos trabajos de investigación han aportado conocimientos clave en la capacidad adaptativa de las levaduras enológicas. Proporcionaron evidencias acerca de cómo las reorganizaciones cromosómicas pueden funcionar en el mecanismo general de evolución adaptativa. Por ejemplo los ambientes muy selectivos con presencia de etanol y acetaldehído, en altas concentraciones, provocan roturas de la doble hélice de ADN, reparaciones y reorganización cromosómicas, Esto son realmente mutaciones, lo que permiten la aparición de cepas de levaduras mejor adaptadas al nuevo medio ambiente.

Las aportaciones científicas del Profesor Cantoral, sobre levaduras enológicas, son el resultado de varios años de trabajo y la implicación de un numeroso grupo de personas empleando técnicas moleculares muy avanzadas. Toda investigación básica es tremendamente compleja y puede resultar tediosa para los no expertos. La biología molecular ha avanzado tanto que ya es, en si misma, una disciplina. Pero, para que los resultados conseguidos sean aplicables y supongan un avance para la sociedad, es imprescindible la visión de conjunto del investigador principal.

Y esto es lo que ha ocurrido con las aportaciones del Profesor Cantoral en el campo de las levaduras enológicas: los años de trabajo e investigación han resultados útiles e interesantes.

Vino y Salud, tema de gran actualidad que puede ser muy debatido, porque...¿quien no tiene una opinión sobre el vino y la salud?

He dicho. Muchas gracias.



Prof. D. Jesús Manuel Cantoral Fernández.

LEVADURAS ENOLÓGICAS, VINO Y SALUD

1. BREVE HISTORIA DE LAS LEVADURAS, LA VID Y EL VINO

No existe acuerdo entre los investigadores acerca de los orígenes de la vid; así, para unos están en Asia Central, mientras para otros su origen es europeo, donde existían ya vides en las épocas del terciario y cuaternario. A lo largo de la prehistoria, la uva se consideraba una baya más; sin embargo, a partir del momento en que se empezó a cultivar la viña, la uva se destacó sobre todas las demás frutas productoras de bebidas fermentadas. Esta superioridad radica principalmente en tres propiedades: 1) la peculiar variedad del gusto del vino según las cepas de la vid, el «terruño» y el clima donde crece la viña, 2) la capacidad de envejecer el vino, modificarse, someterse a una «crianza» y prestarse a todo tipo de experiencias según las condiciones de conservación y 3) por último, la capacidad para «viajar» que presentan algunos vinos.

Las levaduras han formado parte de la civilización humana desde hace mucho tiempo. Las evidencias más antiguas datan del Neolítico hace 7400–7000 años, ya que se han encontrado restos de sales tartáricas y de resinas en algunos ejemplares de cerámica de aquella época. El ácido tartárico está presente solamente en las uvas en grandes cantidades y se ha postulado que la resina, concretamente del árbol *Pistacia*, se añadía como un conservante antibacteriano, suponiendo este hecho una fuerte evidencia de vinificación en esa época.

Se han encontrado también evidencias de vinos hechos en Egipto y Fenicia hacia el año 5.000 a.C. Investigadores actuales han demostrado que el ADN aislado de un supuesto jarro de vino de Abydos (3150 a.C.) tenía una secuencia estrechamente relacionada con la secuencia de las levaduras modernas de *Sacharomyces cerevisiae*. La revelación del proceso de elaboración del vino se atribuye a Osiris, entre los egipcios, y a Dionisios, entre los griegos. Los hebreos afirman que fue Noé el primero en cultivar la vid y el vino; ya en el Libro del Eclesiástico se puede leer: ... **«ve, come alegremente tu pan y bebe con gusto tu vino»**. En todos ellos el vino estuvo presente en sus fiestas, ritos y costumbres.

Los chinos fueron buenos conocedores del arte de fermentar y los primeros en reglamentarlo. En el año 2285 a.C. un hombre fue castigado severamente por mezclar vino de uva con licor de arroz. Hacia el año 2000 a.C. el vino empezó a producirse en Grecia y Creta. Mas tarde los romanos exten-

dieron la vinificación por todo el Mediterráneo y en el 500 a.C. el vino empezó a producirse en Sicilia, Italia, Francia, España, Portugal y norte de África. Los cultivos de vides también se extendieron por los Balcanes y los romanos los llevaron hacia Alemania y otras partes del norte de Europa.

Ya en el siglo XVI, la vinicultura se practicaba ampliamente en Francia, siendo uno de los mayores productores. Pero tenía problemas, había que buscar la forma de evitar que la fermentación secundaria, producida en el vino de Champagne después de embotellado, explosionara. El tapón hasta entonces utilizado estaba formado por tejido de lana y lacre. Fue el monje Dom Perignon (1638–1715) quien introdujo la utilización del corcho, técnica que había aprendido de los españoles, y una botella más gruesa. Con eso, la segunda fermentación pudo desarrollarse, dando origen al champagne. Fue entonces cuando el monje pronunció sus famosas palabras: **«¡Venid rápido hermanos, estoy bebiendo estrellas!»**.

Los exploradores europeos durante el siglo XVI introdujeron la vid en el Nuevo Mundo y en el siglo XVII los colonizadores alemanes lo hicieron en el sur de África. Más tarde, en 1697, se extendió la vinificación a California, y más de un siglo después a Australia y Nueva Zelanda.

En España no se sabe con seguridad el lugar en el que comenzaron a realizarse los primeros cultivos de vid y quiénes fueron los que introdujeron las técnicas de elaboración del vino. Diversas fuentes apuntan que los primeros viñedos se habrían asentado en el litoral sudoccidental andaluz constituyendo el punto de entrada y el lugar de las viñas más antiguas de España. Esta teoría está avalada por la presencia de los fenicios en la Península hace unos 3.000 años aproximadamente, quienes fundaron un puerto en el sudoeste al que llamaron Gades (Cádiz, en la actualidad). Posteriormente se trasladaron tierra adentro, en cuyas montañas circundantes plantaron vides. Concretamente en las ruinas del Castillo de Doña Blanca (El Puerto de Santa María) se han encontrado restos de lo que podrían haber sido lagares de elaboración de vino que datan del siglo IV a.C.

El vino que se producía en esta región llamada Ceret (Jerez) tenía una alta graduación alcohólica, así podía resistir mejor el transporte por el Mediterráneo. A estos vinos se les adicionaba agua para su consumo y presentaban muchas impurezas porque la fermentación era imperfecta, razón por la que se les añadía ámbar, pez, resinas, etc. Hacia el año 138 a.C. comenzó la dominación romana, iniciándose una corriente comercial muy importante de productos de esta región hacia la metrópoli. En el año 711 dio comienzo la dominación árabe, que en el sur de España duró más de cinco siglos. Durante todo ese tiempo, la zona sudoccidental siguió siendo un importante centro de elaboración de vinos, a pesar de la prohibición coránica. La producción de pasas y la ob-

tención de alcohol con fines medicinales actuaban en cierta forma como excusas para el mantenimiento del cultivo de la vid y la elaboración de vinos, hasta que la conquista por Alfonso X el Sabio en 1264 supuso un gran cambio para los vinos de esta región.

La elaboración del vino fue probablemente la primera experiencia del hombre con las levaduras, en la que se dieron cuenta de que solamente era necesario prensar las uvas y dejar el zumo (mosto) fermentar ya que las células de levaduras están supuestamente en la superficie de las uvas, preparadas para llevar a cabo la fermentación. Así lo recogen los Drs. Vaughan y Martini: **«Me gustaría imaginar el momento, perdido en la noche de los tiempos, cuando un desconocido morador de cuevas, quizás un oscuro benefactor del fructífero reino de Mesopotamia, felizmente descubrió que los zumos de frutas son mucho más sabrosos si se dejan reposar un tiempo. Quizás al mismo tiempo, algunos ancestros fermentadores desconocidos de *Saccharomyces cerevisiae* hicieron que su fortuita supervivencia fuera mejorada por la asociación con el hombre, y decidieron dejar al inseguro medioambiente y convertirse en el primer microorganismo domesticado»** (A.Vaughan y A. Martini, 1.995).

Pero el concepto de levadura como microorganismo responsable de llevar a cabo la fermentación no fue desarrollado hasta 7.000 años más tarde con los trabajos de Pasteur (1872) y otros investigadores, que revelaron por primera vez el mundo oculto de la actividad microbiana durante la fermentación. Con el conocimiento de que las levaduras eran las responsables de la biotransformación del mosto (compuesto principalmente por glucosa y fructosa) en alcohol y dióxido de carbono, los vinificadores pudieron controlar el proceso desde el viñedo hasta la planta de embotellamiento.

Más tarde, con el desarrollo de las técnicas microbiológicas las levaduras con características apropiadas fueron seleccionadas y en 1890, Müller-Thurgau introdujo el concepto fermentación inoculada con cultivos puros de levaduras. Como resultado, la calidad y la cantidad de vino producido fueron enormemente mejoradas.

Los primeros trabajos de genética con levaduras llegaron a mediados de la década 1930–1940, introduciéndose cepas de *Saccharomyces cerevisiae* en el laboratorio. Desde entonces, el mantenimiento de cultivos en los laboratorios de investigación ha dado lugar a lo que hoy conocemos como cepas de laboratorio. La mayoría de ellas derivan de un asilamiento realizado por Emil Mrak a partir de higos en descomposición en Merced, California, en 1938. Dicho aislamiento, conocido como EM93, es una levadura *S. cerevisiae* diploide, donadora de al menos el 85% del genoma de la cepa haploide S288C secuenciado completamente en el año 1996.

En el año 1.993 la OIV (Organización Internacional de la Viña y el Vino, con su sede en París) en su 73ª Asamblea celebrada en San Francisco creó la «Sub-comisión Vino, Nutrición y Salud» que comprende estos tres grupos de expertos:

- Vino y Salud: para estudiar los aspectos fisiológicos del consumo de vino y salud.
- Aspectos Sociales del Consumo de Vino: para evaluar la «conducta» del consumo del vino en la sociedad.
- Seguridad Alimentaria: que estudia la seguridad alimentaria para proteger al consumidor.

2. BIOLOGÍA DE LAS LEVADURAS

Las levaduras son hongos unicelulares. Su nombre procede del verbo latino *levare* (levantar), debido al efecto característico producido en algunos sustratos sobre los que actúan, como por ejemplo la masa del pan. Pueden ser clasificadas dentro de dos grupos filogenéticos: levaduras ascomicetos y levaduras basidiomicetos (en ambos casos se dan las formas teleomórfica y anamórfica). La forma teleomórfica es la forma imperfecta de la levadura o forma asexual, mientras que la forma anamórfica es la forma perfecta o sexual. La especie de levadura *Saccharomyces cerevisiae* pertenece al grupo de los ascomicetos, que se caracterizan por encontrarse las esporas sexuales o ascosporas en el interior de una bolsa o asca.

Las células de *S. cerevisiae* tienen un ciclo de vida complejo, teniendo la capacidad para reproducirse como haploides o diploides y de formar zigotos entre células haploides. El tipo de reproducción es normalmente por brote ó gemación mediante mitosis, que es un tipo de reproducción asexual. Bajo privación de nutrientes, durante la fase estacionaria, se induce la esporulación o reproducción sexual. Tras la meiosis, en una célula diploide se generan cuatro esporas haploides encapsuladas en el asca (ascosporas). Las esporas libres pueden entrar en un ciclo vegetativo haploide o bien formar un cigoto diploide mediante conjugación.

El material genético de las levaduras se reparte entre el ADN nuclear, mitocondrial y plásmidos. Además, pueden aparecer en el citoplasma dos moléculas de doble cadena de ARN que confieren a la levadura el llamado «factor killer». El ADN cromosómico de una célula diploide de *S. cerevisiae* constituye alrededor del 80% del total y tiene un tamaño estimado de 2×10^4 kilobases (kb) que se reparte entre 32 cromosomas lineales (16 pares de cromosomas) de tamaños que oscilan entre aproximadamente 200–2.200 kb. El cromosoma de mayor tamaño es el XII, siendo además el más variable debido a que contiene el ADN ribosómico, es decir, genes que codifican para las distintas subuni-

dades de ARN ribosómico, 25S, 18S, 5.8S y 5S, que forman parte de los ribosomas. Estos genes ribosómicos, se encuentran repetidos en tándem alrededor de 100 veces en dicho cromosoma.

El ADN mitocondrial está constituido por un solo cromosoma circular cerrado de doble cadena de aproximadamente 75–85 kb. Como ocurre con la mayor parte de las mitocondrias, en el caso de las levaduras existen muy pocas proteínas necesarias para las mitocondrias y que sean codificadas por ellas. Existe una clase de mutantes mitocondriales denominados *petite*, en los que la mayor parte de la síntesis de proteínas mitocondriales está abolida debido a largas deleciones en su ADN. Tales mitocondrias no son funcionales y las levaduras que las contienen son incapaces de realizar la respiración aunque pueden crecer anaeróbicamente (fermentación). En la especie *S. cerevisiae* se ha puesto de manifiesto la existencia de un plásmido de ADN bicatenario circular de 2 µm de tamaño que contiene aproximadamente 6,3 kb y que se presenta en un número entre 60 y 100 copias.

En el citoplasma, pueden aparecer dos moléculas lineales de doble cadena de ARN que están relacionadas con una toxina o «factor killer». Estas dos moléculas de ARN son de diferente peso molecular y se denominan L y M. El tamaño del genoma de L es de 4.5 kb, mientras que el segmento M varía entre 1.3 y 2 kb. M codifica para dos tipos de proteínas, una toxina y un factor inmunitario, y L está relacionada con la síntesis de la cubierta proteica tipo vírico que envuelve ambas moléculas.

En *S. cerevisiae* se han descrito cinco tipos de toxinas killer, K₁, K₂, K₃, K₂₈ y K_{3GR1} según la agresividad de éstas (K₁ la de mayor agresividad). Las cepas killer aisladas de la fermentación son generalmente del tipo K₂ y K₂₈, debido probablemente a que el bajo pH óptimo para la actividad de estas toxinas se encuentra en el mosto (pH 2.8–3.8). Las levaduras vínicas silvestres (indígenas) con fenotipo killer están muy extendidas por muchas regiones del mundo. La presencia de estas levaduras en el mosto y posteriormente en la fermentación puede significar un problema en las fermentaciones que son inoculadas con levaduras seleccionadas, ya que si el inóculo está preparado con levaduras sensibles, como son muchas de las levaduras comerciales, pueden llegar a ser suprimidas por las cepas killer durante la fermentación. Como consecuencia se pueden producir fermentaciones lentas o incluso paradas, y aumentar la acidez volátil, la producción de H₂S y aromas indeseables.

3. PROCESOS DE VINIFICACIÓN. SELECCIÓN DE LEVADURAS

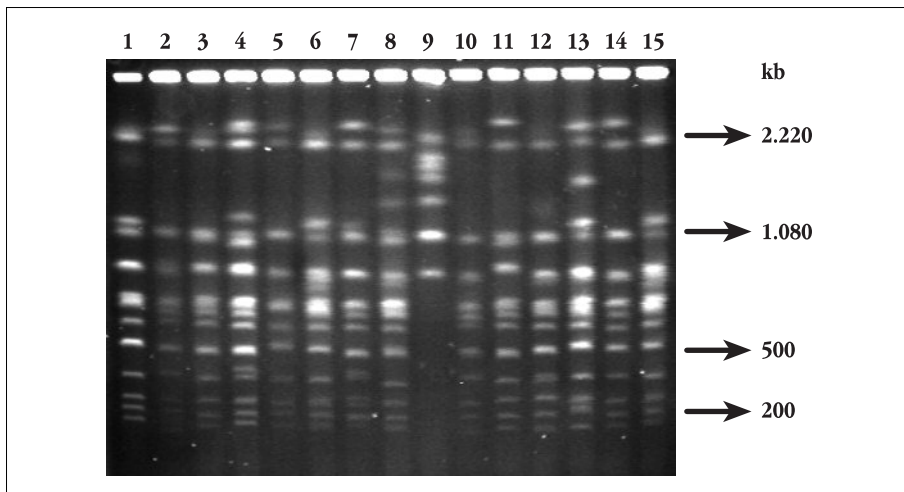
La fermentación alcohólica comienza en los depósitos de fermentación, una vez que el mosto, obtenido tras el prensado de las uvas, se clarifica y se co-

rrige adicionando ácido tartárico. La transformación del mosto en vino es un proceso microbiológico muy complejo en el que están implicadas distintas especies de levaduras, las cuales metabolizan el azúcar del mosto generando etanol y dióxido de carbono. La reacción química más simple de la fermentación fue la propuesta por Gay-Lussac, aunque el proceso es mucho más complejo y en él están implicadas al menos 12 reacciones distintas y diversos productos secundarios. Tras la fermentación se obtienen vinos con una graduación de 11° en grado alcohólico.

Durante la fermentación espontánea de los mostos se produce una sustitución secuencial de las distintas especies de levaduras, de manera que se pueden diferenciar tres fases durante el proceso. En la primera fase cuando el grado alcohólico es bajo predominan levaduras de diversos géneros como *Kloeckera*, *Hansenula*, *Pichia*, *Candida*, *Rodotorula*, *Kluyveromyces*, etc. Es esa diversidad de cepas de levaduras la que aporta al vino la complejidad y tipicidad en las características sensoriales. Tales levaduras aseguran el inicio de la fermentación pero a medida que ésta avanza y aumenta el grado alcohólico son desplazadas por otras pertenecientes al género *Saccharomyces*, siendo las cepas de la especie *S. cerevisiae* las principales responsables de la fermentación.

Las fermentaciones espontáneas pueden aportar alta calidad a los vinos con un carácter típico de la región donde se producen, proporcionándoles así diferenciación y un valor comercial añadido (Fleet, 2008). El inconveniente de estos procesos naturales es que son impredecibles, pudiéndose producir inicios tardíos, paradas o fermentaciones lentas o proliferación de levaduras contaminantes u otras indígenas que no aporten al vino las características deseadas. Aún así, en numerosas bodegas tradicionales europeas se siguen realizando fermentaciones espontáneas utilizando una adecuada combinación de conocimientos artesanales y tecnológicos que aseguran el éxito del proceso. Una alternativa a las fermentaciones espontáneas son las fermentaciones inoculadas a partir de cultivos iniciadores preparados con levaduras seleccionadas. Normalmente estas levaduras están disponibles en el mercado en forma de concentrados secos activos (levaduras secas activas, LSA) y su uso en la mayoría de las bodegas se ha convertido en una práctica habitual para asegurar la reproducibilidad del producto final año tras año. Sin embargo, la utilización de estas levaduras, normalmente foráneas de la zona productora, presenta algunos inconvenientes como es la pérdida en la tipicidad de los vinos.

Todos estos aspectos están proporcionando nuevos retos para mejorar las cualidades y valor de los vinos obtenidos con fermentaciones inoculadas. Uno de estos retos es la utilización de levaduras autóctonas seleccionadas (LAS) en una zona productora determinada, y otro es la utilización de cultivos iniciadores mixtos como alternativa al uso de cultivos puros. En nuestro laboratorio hemos llevado a cabo la selección de levaduras autóctonas para la mejora de

Figura 1. Electroforesis en campo pulsante (PFGE).

Cariotipo electroforético de 15 cepas de levaduras autóctonas aisladas de la fermentación espontánea en la cosecha del año 1999. El aislamiento 9 corresponde a una levadura no-*Saccharomyces*, detectada por no presentar las cuatro bandas típicas de *S. cerevisiae* presentes por debajo de 500 kb en el gel de electroforesis.

un vino blanco elaborado en la Tierra de Cádiz. El estudio implicó, primero caracterizar la diversidad de cepas presentes en las fermentación espontánea, para tener un mayor conocimiento de las cepas más representativas del proceso y posteriormente evaluar las características enológicas de esas cepas en condiciones de laboratorio.

Las técnicas moleculares que permiten la caracterización de levaduras industriales y discriminan entre las distintas cepas son habitualmente la electroforesis en campo pulsante (PFGE) (Figura 1) y el análisis del polimorfismo para la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del ADN mitocondrial. La primera técnica analiza el número y tamaño de los cromosomas de las levaduras y la segunda mide variaciones en la secuencia del ADN mitocondrial afectado por los sitios de corte de determinadas endonucleasas de restricción (Rodríguez *et al.*, 2011).

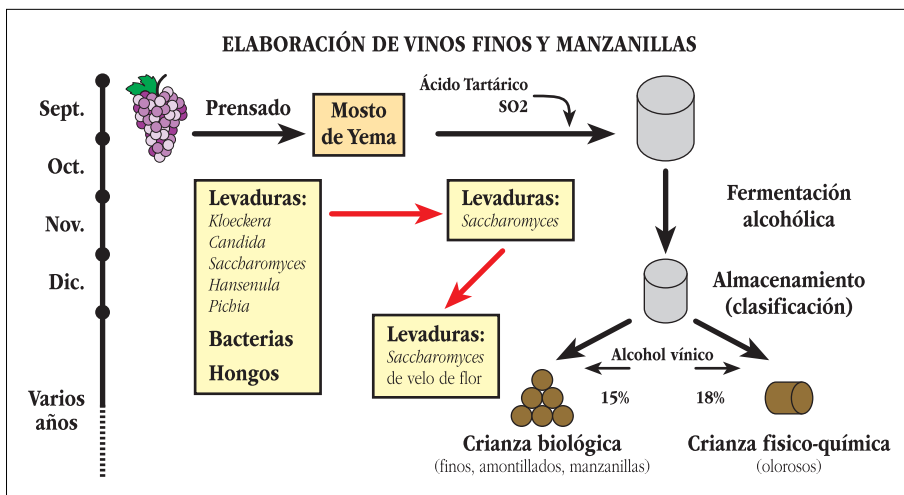
Tras seleccionar tres levaduras autóctonas y probarlas en condiciones industriales en varias campañas, comprobamos, mediante cariotipo electroforético, que no todas fueron buenas competidoras en las fermentaciones y solo una de ellas se encontraba de forma mayoritaria en las mismas, de manera que posteriormente solo utilizamos esta levadura para inocular las fermentaciones. En los años en los que esta levadura fue predominante, los vinos obtenidos fueron de mejor calidad. Para asegurar el buen desarrollo de la levadura ino-

culada durante el proceso, es necesario que el cultivo iniciador esté bien adaptado a las condiciones finales de fermentación. Uno de los criterios a tener en cuenta en la preparación del inóculo iniciador sería, por ejemplo, esperar a que tuviese un contenido en azúcar bajo, de esta forma al adicionarlo al mosto, el medio quedaría parcialmente alcoholizado evitando así el desarrollo de levaduras no deseadas que normalmente están presentes en el mosto (Rodríguez *et al.*, 2010).

4. SINGULARIDAD DE LAS LEVADURAS DE «VELO DE FLOR» DE LOS VINOS DE «CRIANZA BIOLÓGICA» (FINOS Y MANZANILLAS)

Las levaduras de «**velo de flor**» son las responsables del proceso de «**crianza biológica**» (Figura 2) de los vinos producidos en el marco de Jerez y Sanlúcar de Barrameda en la provincia de Cádiz y de Montilla–Moriles en la de Córdoba, así como en otras regiones vitivinícolas del mundo, como Sudáfrica, California, Cerdeña o Hungría. Estas singulares levaduras, constituyen un caso especial de levaduras vínicas que aparecen al final de la fermentación alcohólica del vino, formando un «biofilm» en la superficie que se denomina «velo de flor» ya que aparecen de manera especial en primavera (periodo de

Figura 2. Proceso de Vinificación.



Proceso de vinificación representando el conjunto de operaciones que se realizan desde la recogida de la uva en el viñedo hasta la obtención de los distintos tipos de vinos. Tras la Fermentación Alcohólica, se obtienen vinos jóvenes con 11° alcohólico (v/v). La adición de alcohol a estos vinos hasta obtener 18° permite obtener los vinos olorosos bajo crianza físico-química; mientras que la adición de alcohol hasta 14–15° permite la obtención de finos y manzanillas bajo crianza biológica.

la floración). El «velo de flor» aparece de forma espontánea como un mecanismo adaptativo que permite a las levaduras desarrollarse en un medio en el que están obligadas a asimilar etanol y glicerol mediante respiración, que son las principales fuentes de carbono una vez agotados los azúcares fermentables. Estas levaduras son las únicas capaces de desarrollarse en el vino tras el proceso de encabezado (adición de alcohol vínico hasta llegar a una concentración de etanol del 15–15.5 %). Estas levaduras desempeñan dos funciones principalmente, contribuir con su metabolismo a la peculiar característica de este tipo de vinos, y, aislarlo del aire evitando que se oxide.

La crianza del fino en el Marco de Jerez, tiene un primer periodo de envejecimiento estático en botas o depósitos (sobretablas), tras lo cual se somete al proceso de envejecimiento dinámico mediante el sistema de criaderas y solera. Este sistema consiste en una serie de filas de botas de roble (600 litros de capacidad), cada una de las cuales contiene vino del mismo tipo y con el mismo grado de crianza (escala). Las botas no se llenan por completo, se deja vacía una sexta parte de su capacidad, lo que genera una amplia superficie y una cámara de aire que permite el desarrollo de estas levaduras filmógenas en dicha superficie. En la fila más próxima al suelo está el vino más viejo (1ª escala o solera), de donde se extrae el vino (saca) para el embotellado. Las botas de la solera se rellenan (rocío) con vino de la fila superior (2ª escala o 1ª criadera), que se rocían a su vez con vino de la siguiente (3ª escala) y así sucesivamente con una serie de escalas hasta llegar a las sobretablas, que se rellenan con vino nuevo (15% etanol) (Figura 3). Entre las diversas transformaciones de

Figura 3. Crianza biológica.



Izquierda: Dinámica del proceso de envejecimiento del vino fino mediante criaderas y solera (la más cercana al suelo). Derecha: Aspecto de la película (biofilm) de levaduras de velo de flor formada en la superficie del vino durante la crianza biológica. Estas levaduras tienen dos funciones principales: 1) contribuir con su metabolismo a las características organolépticas de los finos y manzanillas y 2) aislar al vino del aire evitando así que se oxide.

interés enológico que las levaduras de flor producen sobre la composición del vino destaca la liberación de acetaldehído, que es producido directamente mediante oxidación de etanol como primer paso para su asimilación. El acetaldehído aporta al vino el olor punzante y característico del fino, por lo que se considera su concentración en el vino como un índice del grado de crianza. Además, el acetaldehído es punto de partida de numerosas reacciones que se producen durante el envejecimiento y que contribuirán decisivamente al buqué y color que definen a los finos.

Se han realizado múltiples trabajos para caracterizar las levaduras de velo de flor, en los cuales se pone de manifiesto que en las barricas de crianza aparecen casi exclusivamente levaduras de la especie *S. cerevisiae*, aunque se pueden diferenciar cuatro grupos según pruebas de asimilación y fermentación de azúcares que se catalogan como razas fisiológicas: *beticus*, *cheresiensis*, *montuliensis* y *rouxii*. El desarrollo de las técnicas de Biología Molecular ha permitido caracterizar genéticamente estas levaduras, concluyendo que estos grupos son muy heterogéneos, apareciendo una gran variabilidad genética entre ellas que podrían reflejar la selección artificial debido al sometimiento de estos organismos a condiciones industriales tan específicas. Nuestro grupo ha llevado a cabo una amplia caracterización de estas levaduras en un sistema dinámico de envejecimiento del vino de «criaderas y solera» utilizando las técnicas moleculares de PFGE y los RFLP-ADNmt, descritas en el apartado anterior, llegándose a establecer una correspondencia entre un determinado tipo de levaduras presentes en el velo y el estado de envejecimiento del vino (Mesa *et al.*, 1999, 2000)

Las levaduras de velo de flor tienen una presencia constante en la bodega desde que se comenzó la crianza biológica hace unos 200 años, y se encuentran sometidas a una fortísima presión de selección que incluye su crecimiento en presencia de grandes cantidades de etanol (15–15.5%) y acetaldehído (200–800 mg/L), dos inhibidores del crecimiento celular con demostrada actividad mutagénica. Por ello, estas levaduras son de especial interés para la realización de estudios de evolución cromosómica. En nuestro laboratorio hemos realizado un estudio novedoso del polimorfismo cromosómico al comparar dos cepas de levaduras industriales mediante el uso de «chips» de ADN («microarrays» o micromatrices) de *S. cerevisiae*, que ha puesto de manifiesto los mecanismos específicos de recombinación y las secuencias afectadas por éstos, que posibilitan la evolución de estas cepas industriales y su adaptación al ambiente (Infante *et al.*, 2003). La hibridación comparativa del genoma entre estas dos cepas de velo de flor puso de manifiesto que ambas poseen amplificaciones de grandes regiones genómicas. Las amplificaciones responden a fenómenos de reorganización cromosómica mediados por puntos calientes de recombinación estratégicamente situados en el genoma. Además, los «ampli-

cones» contienen genes clave para la adaptación de las levaduras de flor al ambiente extremo en el que se desarrollan, y muchos de ellos se encontraron sobreexpresados al comparar el transcriptoma de dichas cepas con cepas de laboratorio no adaptadas al ambiente industrial.

Estos resultados permitieron proponer que la plasticidad del genoma de las levaduras de flor responde al siguiente mecanismo de evolución adaptativa: agentes químicos como el etanol y el acetaldehído presentes en altas concentraciones en el medio provocan roturas de la doble hélice de ADN en puntos sensibles del genoma de las levaduras, la reparación de dichas roturas por mecanismos alternativos a la recombinación homóloga genera grandes reorganizaciones cromosómicas que dan lugar, tras la división mitótica, a los fenómenos de amplificación que permiten la aparición de cepas mejor adaptadas al ambiente. La caracterización de los mecanismos de evolución adaptativa del genoma de estas levaduras de flor fue la primera vez que se realiza en levaduras industriales y ha proporcionado un modelo de evolución genómica global íntimamente ligado a la influencia ambiental que puede ayudar a comprender los modelos de evolución actuales (Infante *et al.*, 2003).

5. VINO Y SALUD. ENOTURISMO

Hablar de levaduras enológicas conlleva tratar, al menos escuetamente, algunos aspectos interesantes sobre el vino y la salud. A fin de cuentas como ya dijo el Dr. Gregorio Marañón **«Vivir, es defenderse de la vida que nos va matando. En esta lucha, la eficacia del vino es incalculable».**

El vino es una bebida alcohólica que se obtiene del zumo de la uva exprimido y fermentado. Entre sus componentes podemos destacar la presencia de sales minerales y oligoelementos de forma asimilables como hierro, cobre, magnesio, zinc, litio, calcio y potasio; así como vitaminas (C, P, B2 y B3). La composición química y el balance de elementos en el vino particularmente vitaminas y aminoácidos, es aproximada al balance de los mismos en el cuerpo humano. Así lo recoge el Dr. Boigey: **«El vino natural es la más encomiable de las bebidas alcoholizadas. Contiene un maravilloso complejo de sustancias útiles y bien equilibradas que nada puede reemplazar».**

Se podría definir el vino, de manera sencilla, como una solución hidroalcohólica ácida (3, 4 unidades de pH), conteniendo una dispersión coloidal acuosa, de más de 500 sustancias, minerales, orgánicas, en estado sólido, líquido y gaseoso, de las cuales más de un centenar son volátiles y olorosas. El contenido de etanol en el vino oscila entre 90 y 150 mL por litro, dependiendo de la variedad de uva, tipo de vinificación y zona de producción, principalmente. El vino puede considerarse como un alimento más dentro de la

nutrición, la necesidad energética del hombre es de 10.000 kJ ó 2.500 kcal/día; un litro de vino (12%) aporta 3.500 Kj, (1/3 de su necesidad).

Entre las múltiples propiedades beneficiosas del vino destacamos su acción: tranquilizante, vasodilatadora, tonificante, protectora de paredes arteriales, antioxidante, estimulante de la secreción gástrica y jugos biliares, hipolipidéica, estimulante de la producción de calcitonina, efecto beneficioso sobre enfermedades cardiovasculares, reductora del riesgo y la frecuencia de la demencia senil, etc.

Aunque los beneficios saludables del vino han sido experimentados y reconocidos desde hace siglos, tal y como lo expresaba Hipócrates (460–377 a.C.): **«el vino es cosa admirablemente apropiada al hombre, tanto en el estado de salud como en el de enfermedad, si se le administra oportunamente y con justa medida, según la constitución individual»**; sin embargo, muchas de sus propiedades no han sido estudiadas con rigor y conocidas hasta hace relativamente poco tiempo, y cada vez son más los efectos beneficiosos que conocemos del vino en materia de nutrición y salud, especialmente los relacionados con el sistema cardiovascular. Esta actividad de prevención biológica del vino está justificada por la presencia en él, a concentraciones significativas, de diversos compuestos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonoides, resveratrol, etc.) que tienen una gran capacidad de proteger a las lipoproteínas LDL de la oxidación.

En el año 1991 los Drs. Curt Ellison (Boston) y Serge Renaud (Lyon) presentaron sus resultados sobre lo que se ha venido llamado **«la paradoja francesa»**. Así, concluyeron que la menor mortalidad cardiovascular de los franceses se debía a su consumo diario de 300 a 400 mL de vino. En efecto, a pesar de tener iguales niveles de colesterol en la sangre, la tasa de mortalidad por causas cardiovasculares en Francia es un tercio de la observada en EEUU. Esta revelación desencadenó en todo el mundo gran interés por confirmar el papel beneficioso del vino consumido regularmente y con moderación, y por describir el modo de cómo esto ocurre en el organismo, por ejemplo, contribuyendo a evitar que las plaquetas sanguíneas se aglutinen. El consumo moderado reduce en un 20% el riesgo de cáncer, infarto de miocardio y accidentes vasculares cerebrales.

La mayoría de las sustancias beneficiosas se acumulan en el hollejo de la uva. El vino tinto es más beneficioso que el vino blanco debido a su proceso de elaboración, el mosto se macera con la piel y con las pepitas, permitiendo que las sustancias beneficiosas que contiene la piel de la uva pasen al vino. Además, la uva negra es más rica en taninos. La capacidad antioxidante del vino está directamente relacionada con su contenido en polifenoles.

En los últimos años han surgido una serie de estudios científicos que muestran que beber moderadamente es beneficioso para nuestra salud, en especial

para la prevención de enfermedades coronarias. Los beneficios para la salud del consumo de vino en la dieta surgen sólo cuando esta bebida es consumida con moderación. Esto corresponde a un estilo de vida y a una cantidad recomendable para cada persona.

Las bebidas alcohólicas, elevan los niveles sanguíneos de colesterol HDL, conocido como el colesterol «bueno» porque remueve el exceso de colesterol del organismo, y disminuyen la tendencia de la sangre a coagular evitando la formación de trombos. Además, los compuestos antioxidantes son los responsables de disminuir la oxidación de las LDL (partículas de lipoproteínas de baja densidad o colesterol «malo»).

Esto implica un redescubrimiento del valor medicinal de las bebidas alcohólicas que existía en la antigüedad, lo que no es una sorpresa para los que han estudiado la historia del uso del alcohol. Antecedentes históricos y culturales relacionan vino con salud y longevidad y existen numerosos testimonios que señalan que el vino, en especial en la cultura mediterránea, ha estado siempre asociado con beneficios para la salud.

Pero el vino, tampoco está exento de efectos negativos; así, además de una ingesta no adecuada, que puede terminar en alcoholismo, se han descrito la presencia de varios compuestos perjudiciales, bien por sus características o por la intolerancia que puede provocar en algunos consumidores, como las aminas, las ocratoxinas o los anisoles.

6. ENOLOGÍA Y ENOTURISMO

Recientemente ha surgido un nuevo término asociado al vino: **«el enoturismo»**. El vino no se vende solo, sino que en gran medida está asociado a la imagen del país o zona que lo produce. El beneficio del turismo se ha comprobado en varias experiencias internacionales, como es el caso del Napa Valley, en EEUU en la costa de California, conocido mundialmente, no solo por la excelente calidad de sus vinos, sino por la gran industria paralela dedicada al ocio que se mueve en torno a sus viñedos, no en vano recibe cerca de 8 millones de visitantes cada año. Otro ejemplo es Australia que, gracias a una acertada campaña de imagen del país, evoca un ambiente de sol, playas, y ocio. Numerosas bodegas de nuestro país recuperan antiguas mansiones, monasterios, palacios, castillos y edificios históricos, o bien modernos arquitectos diseñan bodegas llamativas por su arquitectura vanguardista convirtiendo el mundo del vino en un foco de turismo, ocio y bienestar. A fin de cuentas como ya dijo sir Alexander Fleming **«Es la penicilina la que cura a los humanos, pero el vino es el que los hace felices»**. Frase ligeramente modificada con motivo de su visita a las bodegas jerezanas en el año 1948, cuando después

de degustar las bondades de estos vinos generosos dijo: **«Si la penicilina salva a los enfermos, el oloroso resucita a los moribundos».**

AGRADECIMIENTO

A los compañeros que con su trabajo han forjado la pequeña historia del grupo de Microbiología Enológica: Laureana Rebordinos, Juanjo José Mesa, Juanjo José Infante, M^a Esther Rodríguez, Paco Deben, M^a Luisa Espinazo y Eugenia Muñoz. También a los Proyectos que lo han sostenido: 1FD97-0668-C06-02, 1FD97-0820-C04-04, Junta Andalucía ATT-03-2003, PETRI 95-0855, CDTI IDI-20101408, así como la valiosa colaboración con varias Bodegas a través de proyectos OTRI.

BIBLIOGRAFÍA

- FLEET, G.H.: «Wine yeasts for the future». *FEMS Yeast Research*, 8: 979-995. 2008.
- INFANTE, J.J.; DOMBEK, K.M.; REBORDINOS, L.; CANTORAL, J.M.; YOUNG, E.T.: «Genome-wide amplifications caused by chromosomal rearrangements play a major role in the adaptive evolution of natural yeast». *Genetics*, 165:1.745-1.759. 2003.
- MESA, J.J.; INFANTE, J.J.; REBORDINOS, L.; CANTORAL, J.M.: «Characterization of yeasts involved in the biological ageing of sherry wines». *Food Science and Technology*, 32:114-120. 1999.
- MESA, J.J.; INFANTE, J.J.; REBORDINOS, L.; SÁNCHEZ, J.A.; CANTORAL, J.M.: «Influence of the yeast genotypes on enological characteristics of sherry wines». *American Journal of Enology and Viticulture*, 5:15-21. 2000.
- RODRÍGUEZ, M.E.; INFANTE, J.J.; MOLINA, M.; DOMÍNGUEZ, M.; REBOORDINOS, L.; CANTORAL, J.M.: «Genomic characterization and selection of wine yeast to conduct industrial fermentations of a white wine produced in a SW Spain winery». *Journal of Applied Microbiology*, 108:1.292-1.302. 2010.
- RODRÍGUEZ, M.E.; INFANTE, J.J.; MOLINA, M.; REBOORDINOS, L.; CANTORAL, J.M.: «Using RFLP-mtDNA for the rapid monitoring of the dominant inoculated yeast strain in industrial wine fermentations». *International Journal of Food Microbiology*, 145:331-335. 2011.
- VAUGHAN-MARTINI, A.; MARTINI, A.: «Facts, myths and legends on the prime industrial microorganism». *Journal of Industrial Microbiology*, 14:514-522. 1995.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 2 DE JUNIO DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

OBESIDAD INFANTIL:
NUEVAS DIRECCIONES

POR EL
PROF. DR. D. JESÚS ARGENTE OLIVER
CATEDRÁTICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
JEFE DE SERVICIO DE PEDIATRÍA Y ENDOCRINOLOGÍA
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO NIÑO JESÚS DE MADRID

PRESENTADO POR EL
EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO
ACADÉMICO NUMERARIO



Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado

Con vuestra venía:

Muchas gracias Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, por permitirme ocupar nuevamente esta tribuna, par comentar, analizar y desplegar ante los Excmos. e Ilmos. Sres. y Sras Académicos, Compañeros, Profesores, Alumnos , Sres y Sras, que han tenido a bien acompañarnos en este emotivo acto, la trayectoria vital, científica, cultural y humana de un personaje, para mi entrañable, no solo por la amistad que siempre me brindo y mantuvo sin fisuras, sino por las cualidades que la naturaleza le ha dado a través de la genética, de sus progenitores, en aquella sociedad, donde el ser humano se valoraba tanto por su propia existencia como por su condición humana, es decir su esencia, por lo que representaba en las leyes de la naturaleza.

El hoy Profesor Jesús Argente Oliver, nace en Zaragoza el 29 de noviembre de 1957.

Me imagino al conferenciante de hoy, en su época de colegial de bachillerato, que por razones de destino paterno tuvo que realizarlo en el instituto Ramiro de Maeztu donde ya se sumergía en el aprendizaje básico con el máximo detalle, con una meticulosidad que solo tiene lo sagrado. Loco pasajero o imaginativo joven, lo cierto es que disfrutó enormemente de aquella etapa de su vida, adquiriendo una formación cultural, que le permitió saber escribir, hablar y razonar adecuadamente, inspirado en los valores de respeto, trabajo como básicos y en aquellos otros que no entran por los sentidos que son internos, como la ética y la moral.

Gracias aquellos estudios preliminares, aunque no solo a ellos, Jesús Argente logro entender la clara diferencia entre la formación científica, la ciencia propiamente dicha y la enseñanza de la misma, como transmisión del conocimiento.

La andadura científica de Jesús Argente comienza en la Facultad de Medicina de Zaragoza, lugar que nunca olvido, alcanzando en 1980 el grado de Licenciado en Medicina. Abandona esta ciudad en el año 1981 y hasta 1984 es **Médico Residente**. del Servicio de Pediatría del Hospital Ramón y Cajal, Madrid, donde se especializa en Pediatría y Puericultura.

Era perfectamente consciente, ya entonces de la meta que quería alcanzar y en 1985 se gradúa como Doctor en Medicina, Universidad de Alcalá de Henares.

Intuyó perfectamente el contexto socio-económico-docente y científico de nuestro país en aquella época, aparentemente triunfal pero científicamente decadente en nuestras universidades y decidió asomarse no solo a la ventana de la ciencia sino también a la universalidad de la cultura, hoy receta asequible, escasamente utilizada, que en aquella época era difícil de conseguir. A pesar de todo nuestro conferenciante se marcha a París en 1984-1985 como **Médecin Assistant Étranger**. Service d' Endocrinologie Pédiatrique. Hôpital Saint Vincent de Paul, Université René Descartes de París. Durante el curso 1985-1986 **Médecin Résident des Hôpitaux de Paris**, Université René Descartes Hôpital Saint Vincent de Paul, París. Francia. Donde en 1986, en la misma universidad se especializa en Endocrinología Infantil.

Especialización que en 1987 la A.E.P. reconoce la Acreditación en Endocrinología Pediátrica.

Pero en 1986 sus ideas que revoloteaban en su excelentemente y bien amueblado cerebro como inquietantes aves pedían su liberación. Ideas que en sus etapas anteriores mantuvo como afortunadas, permanecen sin oponer resistencia, reapareciendo pertinaces, a veces contra la voluntad del medio, pero el Dr. Argente abre nuevamente las ventanas de su concepto de universalidad y universidad, y en 1986-1987 da un paso mas en su andadura hacia la meta final que como dije al principio era participar en el desarrollo y enseñanza de la parcela de la ciencia por el elegida. La neuroendocrinología. **Becario Postdoctoral Fulbright**, en University of Virginia, Charlottesville, VA, Estados Unidos. y 1988-1989 **Staff Clinician**, University of Washington. Seattle, WA, Estados Unidos. Y en Marzo 1988-Agosto 1989 Assistant Professor. University of Washington. Seattle, WA, USA.

Después de muchos años, me encontré en tierras americanas con el Dr. Jesús Argente, donde recordamos junto con otro gran amigo de ambos el Dr. Agustín Legido, tiempos de nuestra etapa en Zaragoza, el como alumno y yo recién incorporado al claustro de nuestra universidad. Encuentro corto en tiempo pero intenso en ideas y cambio de opiniones, con final feliz en Toronto Canadá. Encontré al Prof. Argente como un científico y técnico moderno que establece relaciones de causalidad, modifica y reinventa el entorno, intentando adaptarlo a las supuestas necesidades del hombre. Su trabajo no era solamente practico de laboratorio sino que, para el, suponía una imagen del mundo en el que el hombre y la naturaleza, el espíritu y la materia estaban íntimamente relacionados.

También en aquel entonces, surgió la tierna pasión del amor, en el contexto científico, pero con el entusiasmo humano, hecho que supuso una gran ayuda y satisfacción para nuestro querido Jesús. Fue el encuentro de una doncella Julie Ann Chowen, con nombres de emperatriz Romana, Reina Europea,

y princesa de Disney, nacida en los lagos de Onaway del estado de Michigan, con suficientes encantos para que de aquel acuático paraíso supiera ganar como Dulcinea, el corazón de un Quijote del secano aragonés, formando desde 1988 una armoniosa pareja, complementando la andadura comenzada años atrás que la ciencia quiso unir con brotes de amor.

Camina y hace camino al andar por todos los niveles Asistenciales y Universitarios de nuestro anómalo sistema de vinculación docente -asistencial. Sin olvidar ningún paso y sin resentimiento alguno contra determinados momentos o métodos que originaban incertidumbre.

- En 1989-1994 **Médico Adjunto** de Endocrinología, Crecimiento y Metabolismo. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.
- 1994-2003 **Jefe de Sección** de Endocrinología, Crecimiento y Metabolismo. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.
- 2003-Actual **Jefe de Servicio** de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.
- 1989-2005 **Profesor Titular**. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid.
- **Catedrático de Pediatría**. Universidad Autónoma de Madrid (4/11/2005). Vinculado con plaza asistencial al Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.
- **Jefe de Servicio de Pediatría y Endocrinología** desde el 11/6/2003.
- **Director, Laboratorio de Investigación**. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.

CARGOS DE GESTIÓN

- **Secretario** del Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid.
- **Director del Departamento de Pediatría**. Universidad Autónoma de Madrid.
- **Coordinador de Relaciones Internacionales** de la Facultad de Medicina.
- **Delegado del Decano** en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
- Representante de Directores de Departamento en Comisión Paritaria.
- **Miembro de la Comisión de Garantía y Calidad de la Facultad de Medicina de la UAM. Miembro de la Comisión de Postgrado de la Facultad de Medicina de la UAM.**

- **Miembro de** Comisión Paritaria para el nuevo convenio entre la UAM y sus hospitales universitarios.
- **Consejero Científico.** Comisión Científica de Investigación del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid.
- **Patrono de la Fundación de Investigación Biomédica Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.**
- **11 libros y capítulos de libros.**
- **184 publicaciones nacionales.**
- **175 Internacionales.**
- **Total Índice de Impacto Publicado (SCI 2007): 526,56.**
- **Media índice de impacto/artículo con índice de impacto publicado: 6,34.**
- **Número de citas recibidas a las publicaciones científicas: 5324.**
- **Total capítulos nacionales: 118.**
- **Total capítulos internacionales: 24.**
- **Total capítulos: 142.**
- **Proyectos de investigación 29.**
- 1986-1988: Programa Fullbright del Ministerio de Educación y Ciencia.
- University of Virginia, Charlottesville.
- 1988-1989: National Institute of Health. Proyecto (# 620300). University of Washington Medical School. Seattle, Washington. Coinvestigador.
- **24 Tesis doctorales dirigidas.**

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y CONFERENCIAS

- **Total comunicaciones nacionales: 247.**
- **Total comunicaciones internacionales: 197.**
- **Total comunicaciones a Congresos: 444.**
- **140 conferencias.**
- **Organizo 42 congresos nacionales e internacionales.**
- **Participo en 56.**

PREMIOS

- **Premio Extraordinario de Licenciatura.**
- **Premio Extraordinario de Tesis Doctoral.**
- **Henning Andersen Prize** (ESPE, Viena 1990)
«Growth hormone-releasing hormone gene expression in the rat: developmental changes and sexually dimorphic patterns».
- **Premio de Investigación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP).**
«Análisis molecular de los trastornos del crecimiento».
Luis A. Pérez-Jurado, J. Argente.
- **Premio de Investigación de la SEEP**
«Eje de la GH-IGFs-IGFBPs en la obesidad exógena».
N. Caballo, J. Argente.
- **European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) “Young Investigator Award”** (San Francisco, Junio de 1993).
J. Argente.
- **Premio de Investigación de la SEEP**
«Análisis del eje GH-IGFs-IGFBPs en trastornos oncológicos».
B. Argüelles, J. Argente.
- **Premio al mejor Proyecto de Investigación de la SEEP.**
«Estudio de GHBP en variantes de talla baja».
J. Pozo, J. Argente.
- **Premio de la SEEP al mejor trabajo publicado.**
Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age and sex related changes. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1522-1528.
J. Argente y Cols.
- **IX Premio de Investigación de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEE).**
Effects of neonatal and adult sex steroid treatment on hypothalamic growth hormone-releasing hormone and somatostatin neurons. Endocrinology 1993; 133: 2792-2802.
J.A. Chowen, J. Argente.
- **VIII Premio de la SEEP al mejor abstract de investigación básica.**
«Regulación in vitro tras tratamiento con esteroides sexuales de los niveles de ARNm para Pit-1, GH y PRL en células de hipófisis anterior de rata».
S. González Parra, J. A. Chowen, J. Argente.

PROYECTOS DE INVESTIGACION INTERNACIONALES

- International Study on the Genetics and Neuroendocrinology of short stature (GeNeSIS). Patrocinador: Eli Lilly. Indianapolis, E.E.U.U. Código de ensayo: B9R-EW-GDFC. Investigador principal.
- An open-label study evaluating the safety and efficacy of Arimidex (Anastrozole) in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. Patrocinador: AstraZeneca. Cheshire, Inglaterra. Código de ensayo: 1033IL70046. Investigador principal.

SOCIEDADES A LAS QUE PERTENECE

- Chairman, European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Research Fellowship Grant Committee
- Member of the European Educational Program on Paediatric Endocrinology
- Presidente de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica
- Presidente de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
- Director del Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) [1 de Junio de 2007 a 1 de Junio de 2011]
- Presidente de la Comisión de Investigación de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE)

Comités de Publicaciones Científicas

- Comité Editorial en España, Pediatrics in Review.
- Associate Editor, Journal of Pediatric Endocrinology.
- Editorial Board, Italian Journal of Pediatrics.
- Miembro del Comité de Expertos del programa de evaluación Academia en Ciencias de Salud de la ANECA.
- Miembro de la Comisión Paritaria Universidad Autónoma de Madrid-Consejería de Sanidad de la CAM.
- Miembro del Comisión de Estrategia y Calidad de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.
- Miembro de la Comisión de Postgrado de la UAM.
 - The Lancet
 - Pediatric Research

- Journal of Pediatrics
- Pediatrics
- Journal Clinical Endocrinology and Metabolism
- Endocrinology
- Clinical Endocrinology
- Growth Regulation
- European Journal of Endocrinology
- Hormone Research
- Journal of Clinical Pediatric Endocrinology
- Journal of Psychiatric Research
- Acta Paediatrica
- Endocrinología
- Anales de Pediatría

Globalización de la Ciencia, el humanismo, la sensibilidad, la cultura, los valores. En esa actual, aunque no moderna globalización, encaja perfectamente el Prof. Jesús Argente que yo me atrevería a definir como: Aragonés, romántico, noble, más próximo a la utopía, amante de la familia.

Querido Jesús, respetado Dr. Argente, admirado y querido Prof. Jesús Argente, siempre has sido un defensor a ultranza de la bondad frente a la respetabilidad, de la honestidad frente a la fama, y de la emoción frente al materialismo.

El destino, a través de esta Real Institución, junto a su antiguo maestro y presidente mío, el Prof. Bueno unánimemente aceptado por los miembros de esta Real Academia han determinado que nos encontremos de nuevo, en esta casa común de la ciencia aragonesa; yo cancelando mi periodo vital en palabras de Dn. Quijote “vámonos poco a poco, pues ya en los nidos de antaño no hay pájaros de hogaño y vos ilustre pediatra; coronando las altas cumbres científicas que en tiempos os habías trazado. Ambos sabemos que la realidad no se termina como el propio existir temporal como hombres vivos y cito nuevamente a Alonso Quijano cuando nos recuerda que “cada virtud practicada aquí abajo posee una contrapartida celestial que representa la verdadera realidad. Realidad Sras. y Sres. que hoy y aquí se llama Jesús Argente Oliver.

Muchas Gracias.



Dr. D. Jesús Argente Oliver.

OBESIDAD EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA: NUEVOS ASPECTOS Y DIRECCIONES

INTRODUCCIÓN

Es necesario incorporar los nuevos conocimientos en las bases fisiopatológicas de la obesidad, por lo que al aproximarse a su estudio y comprensión en la infancia, cualquier médico joven debe saber que en los últimos quince años se han producido avances sustanciales en nuestros conocimientos sobre sus bases fisiopatológicas y moleculares. Debe saber, asimismo, que se trata de un conjunto de enfermedades con fenotipos variables en dónde la carga genética desempeña una función relevante, por lo que sería más adecuado hablar de «obesidades» que de «obesidad». Además, debe conocer que el incremento en la prevalencia de la obesidad en los países occidentales es fruto sí, de la existencia de factores ambientales inapropiados (alimentación y sedentarismo) que influyen sobre sujetos diferentes con cargas genéticas distintas y, en consecuencia, de resultados variables. Todo ello hace que se trate de enfermedades, en esencia, multifactoriales con genes diferentes implicados. No obstante, ello no impide que existan formas exclusivamente monogénicas, ni que existan entidades sindrómicas que cursen selectivamente con obesidad. Finalmente, es preceptivo seguir los avances e investigaciones sobre estudios de asociación del genoma completo que permiten, y permitirán, identificar nuevos genes candidatos responsables de lo que podríamos denominar la «obesidad común».

En la actualidad, se conocen al menos 20 enfermedades monogénicas que claramente generan una forma con herencia Mendeliana de obesidad en el ser humano, causadas por mutaciones en los genes de leptina (*LEP*), receptor de leptina (*LEPR*), proopiomelanocortina (*POMC*), receptor 4 de melanocortina (*MC4R*), prohormona convertasa 1 (*PCSK1*), así como formas sindrómicas de obesidad causadas por mutaciones en el receptor B tirosín-kinasa (*NTRK2*), el homólogo del gen «mentalidad simple» 1 de *Drosophila* (*SIM1*)–, el gen *ALMS1* en el síndrome de Alström, un miembro de RAB guanosina trifosfatasa en el síndrome de Carpenter (*RAB23*), al menos 14 genes identificados responsables del síndrome de Bardet–Biedl, y mutaciones o epimutaciones en el gen *GNAS1* en pseudohipoparatiroidismo o en *SNRPN* en el síndrome de Prader–Willi.

El enfoque erróneo que durante el pasado siglo se proporcionó a las potenciales bases fisiopatológicas de la obesidad, ha entorpecido el camino en su estudio e investigación. Justamente, hemos tenido que padecer un incremento extraordinario de la prevalencia de dicha enfermedad en niños y adultos en los países occidentales, para iniciar el enfoque adecuado de la fisiopatología de la obesidad. Esas bases erróneas han conducido a que el interés por la obesidad clínica haya sido modesto, sino inexistente, en el terreno de la Endocrinología Pediátrica, cuando, es más que presumible que sea un terreno de profunda investigación y desarrollo en los próximos años, como ya lo está siendo en el momento actual.

En efecto, hoy, puede aceptarse sin temor a error que la obesidad es una enfermedad neuroendocrina, representando el hipotálamo una función prioritaria, y en la que los factores ambientales y la predisposición genética, desempeñarían una función coadyuvante para su desarrollo.

La obesidad ligada a ciertos síndromes, muy en particular al de Prader-Willi comienza a tener su interpretación fisiopatológica, pudiendo decir algo similar de la obesidad de los pacientes con tumoraciones centrales, tanto antes como después de la cirugía y/o radioterapia.

Más recientemente, los estudios de asociación de todo el genoma (*genome-wide association studies* –GWAS–), paralelamente enfocados a la identificación de nuevos genes implicados en la diabetes mellitus tipo 2, está comenzando a dar sus frutos que aún requieren de una amplia investigación hasta poder ser concluyentes.

La clonación del gen de la leptina y el descubrimiento de los primeros casos humanos de mutaciones en dicho gen asociados a obesidad, inició el camino del tratamiento farmacológico de la misma. Es un ejemplo esperanzador pero aún se está lejos de disponer de un tratamiento farmacológico aplicable a cada condición de forma individualizada. La forma monogénica más común, debida a mutaciones en *MC4R*, por ejemplo, no dispone de tratamiento específico alguno.

De los estudios futuros se espera, entre otras cosas, la identificación de dianas que puedan condicionar el desarrollo y creación de fármacos selectivos destinados al tratamiento de las diferentes formas de obesidad.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El sobrepeso y la obesidad en la infancia y la adolescencia ocupan un lugar relevante en la preocupación asistencial e investigadora en los países occidentales. En efecto, en 2007 se estimó una cifra en torno a 22 millones de niños con sobrepeso en el mundo en edades inferiores a 5 años. El *National*

Health and Nutrition Examination Surveys, declaraba en julio de 2009 una incidencia alarmante de obesidad en niños y adolescentes norteamericanos.

Datos del Ministerio de Salud de nuestro país confirman la existencia de sobrepeso y obesidad en un 27,6% de nuestros niños y adolescentes en informe de 13 de marzo de 2008. Asimismo, datos similares están presentes en Reino Unido, Alemania y Japón. El International Task Force of Obesity in Children & Adolescents, sitúa a España, junto a Inglaterra como los países occidentales en los que la obesidad infantil y de la adolescencia se incrementarán más en el próximo decenio.

La Organización Mundial de la Salud informa reiteradamente que la prevención y tratamiento de la obesidad en la infancia y la adolescencia debe ser una prioridad entre las enfermedades que más afectan a los países desarrollados.

La importancia de estos datos epidemiológicos es doble: a) por una parte, señalan el incremento ostensible en los cambios de vida de nuestros jóvenes y b) indican que la incidencia de obesidad en la época adulta de estos niños, será muy relevante. En efecto, los niños con sobrepeso/obesidad, serán adultos obesos, estimándose según el informe de 17 de julio de 2009 del CDC que hay Estados en Norteamérica en donde la incidencia de la obesidad en el adulto alcanza el 45% de la población, suponiendo un incremento alarmante en relación a los estudios de seguimiento desde 1990 (1–4).

En 2009 se ha elaborado una Guía Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil en España (5), bajo el auspicio del Ministerio de Ciencia e Innovación, el Ministerio de Sanidad y Política Social, el Plan de Calidad del Sistema de Salud y el Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña. En ella se destacan los aspectos más relevantes desde el concepto a las medidas diagnóstico-terapéuticas ante el sobrepeso y la obesidad en la infancia y la adolescencia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad y el sobrepeso como una acumulación anormal y excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud y que se manifiesta por un exceso de peso y volumen corporales. Este organismo considera la obesidad como la «epidemia del siglo XXI» por las dimensiones que ha adquirido a lo largo de las últimas décadas y por su impacto sobre la morbilidad, la calidad de vida y el gasto sanitario. Según la OMS, en 2005 había en todo el mundo 1.600 millones de personas mayores de 15 años y 20 millones de menores de cinco años con sobrepeso y 400 millones de personas con obesidad. Se estima que en el año 2015 habrá, aproximadamente, 2.300 millones de personas adultas con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad.

La obesidad es una enfermedad crónica (4), así como un importante factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades responsables de una ele-

vada morbilidad en la edad adulta. La obesidad en la adolescencia comienza a asociarse con comorbilidades propias de la obesidad del adulto: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemias, cardiopatía isquémica, alteraciones osteoarticulares, insuficiencia venosa, accidentes cerebrovasculares, hiperuricemia, apneas del sueño, insuficiencia respiratoria, trastornos psicológicos y esteatosis hepática. Asimismo, se ha constatado en menores con obesidad un índice de masa corporal aumentado asociado con concentraciones elevadas de colesterol total, C-LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, y concentraciones bajas de C-HDL y apolipoproteína A.

Este incremento en obesidad se ha atribuido al aumento en la riqueza calórica de la alimentación y a un descenso en la actividad física en la mayoría de los sujetos; sin embargo, la obesidad es una enfermedad multifactorial que se encuentra claramente influenciada por factores genéticos y ambientales. De este modo, puede afirmarse que la existencia de un componente heredado en la regulación del peso acontece entre un 40% a un 70% de la predisposición individual a la obesidad (6–8).

El concepto de interacción gen–ambiente se refiere a cualquier situación en la que la respuesta o la adaptación a un factor ambiental o conductual, se encuentra condicionada por el genotipo del individuo. Para una correcta comprensión de la etiología de la obesidad humana, será preciso entender y conocer mejor la función desempeñada por las interacciones genotipo–nutrición y genotipo–actividad física.

Las evidencias científicas de tales interacciones que afectan a la masa y a la composición corporal provienen de estudios experimentales llevados a cabo en gemelos monocigóticos y con familias específicas. Dichos estudios revelan que existen amplias diferencias individuales en la respuesta a las manipulaciones de un balance energético bien definido. En efecto, la sobrealimentación, así como el balance energético negativo, indican que la respuesta a tratamientos experimentales estándar está fuertemente influenciada por el genotipo. No obstante, los genes responsables de las diferencias individualizadas en la sensibilidad a las alteraciones del balance energético, aún deben identificarse. Presumiblemente serán numerosos, considerando la complejidad biológica de la regulación del peso corporal.

ASPECTOS GENÉTICOS

La ganancia ponderal es, por tanto, causada por elecciones de estilo de vida y alimentación, sobre un fondo de predisposición genética. Aunque la mayoría de los genes que contribuyen a esta predisposición aún se ignoran, el descubrimiento y caracterización de anomalías monogénicas que originan

obesidad grave ha proporcionado información y entusiasmo en el concepto de herencia del peso corporal (6–9). Naturalmente estos nuevos conocimientos han generado atracción intelectual para la investigación en obesidad, con el fin último de que el conocimiento pueda conllevar investigación translacional para mejorar la prevención y el tratamiento de esta enfermedad, generándose tratamientos farmacológicos seguros y efectivos.

Aunque hace mucho tiempo que se sospechaba que la obesidad pudiera ser causada por la alteración de un único gen, la existencia de entidades sindrómicas bien caracterizadas como el síndrome de Prader–Willi o el síndrome de Bardet–Biedl, ambos asociados con obesidad y apetito voraz, pero con la coexistencia de retraso en el desarrollo y disfunción cerebral generalizada, complicó una correcta interpretación.

Hubo que esperar a 1997 para descubrir las primeras enfermedades monogénicas causantes de obesidad sin retraso cognitivo asociado (10,11). Tales descubrimientos fueron facilitados por la existencia de modelos animales con obesidad que permitieron la identificación del gen de la hormona leptina y la caracterización de su función en el tejido adiposo modulando el control central del balance energético (12), así como por el reconocimiento ulterior del sistema melanocortínico cerebral como un mediador prioritario de la acción de la leptina (13).

En la actualidad se conocen al menos 20 enfermedades monogénicas transmisibles de forma autosómica recesiva o dominante que generan obesidad en el ser humano (8). Es preciso indicar que, al menos hasta ahora, todas estas enfermedades afectan el control central del balance energético (14).

BASES GENÉTICAS DE LA OBESIDAD

Obesidad monogénica

La obesidad monogénica se define como aquella que es consecuencia de la existencia de una mutación o deficiencia de un único gen.

Las formas monogénicas que hoy se conocen, pueden subdividirse en dos grandes categorías:

1. Enfermedades debidas a mutaciones en genes que tienen una función fisiológica en el sistema hipotalámico leptina–melanocortina del balance energético, incluyendo mutaciones en los genes de: leptina (*LEP*), receptor de leptina (*LEPR*), receptor 4 de melanocortina (*MC4R*), proopiomelanocortina (*POMC*) y prohormona convertasa 1 (*PCSK1*).

2. Anomalías en los genes asociados con el desarrollo del hipotálamo: *SIM1*, *NTRK2*, o incluso *BDNF*. *NTRK2* codifica el receptor Trk β , un receptor para BDNF y para la neurotrofina 5 (NTF5). Estos genes desempeñan funciones relevantes durante el desarrollo del hipotálamo y conducen a cuadros clínicos de obesidad en el ser humano cuando presentan mutaciones, si bien los mecanismos exactos que predisponen a la obesidad aún se desconocen.

En esta categoría se incluyen los cuadros clínicos de obesidad que forman parte de un síndrome complejo causado por mutaciones en genes cuya relación funcional con la obesidad aún no está bien establecida: síndrome de Bardet-Biedl (se han identificado al menos 14 genes que afectan la función del cilium primario), síndrome de Prader-Willi (microdelección o epimutación en cromosoma 15 afectando al gen *SNRNP*), pseudohipoparatiroidismo por mutaciones en el gen *GNAS* que codifica la subunidad α de la proteína estimulante G, síndrome de WAGRO (tumor de Wilms, Aniridia, anomalías Genitourinarias, Retraso mental y Obesidad) debido a microdelecciones en el cromosoma 11 que incluyen el gen *BDNF*, síndrome de Alström y síndrome de Carpenter.

Obesidad debida a mutaciones en los genes que afectan al sistema leptina-melanocortina

Las mutaciones en el ratón que originaban obesidad, condujeron al descubrimiento y comprensión del sistema neuronal que regula a largo plazo la homeostasis en mamíferos (15). El hecho de que, posteriormente, se describieran mutaciones en seres humanos afectando las mismas vías que en el ratón, validó el que el sistema de balance energético está conservado entre las especies, siendo crucial para el mantenimiento del peso en el ser humano.

La red específica de neuronas que conforma el sistema leptina-melanocortina, localizada en el hipotálamo, integra la información sobre la energía periférica almacenada. Una excelente revisión sobre el control hormonal de la ingesta de alimentos ha sido publicada recientemente (16).

Leptina (LEP):

La deficiencia congénita de leptina genera obesidad grave de inicio temprano. Se trata de una anomalía infrecuente que se hereda siguiendo un patrón mendeliano autosómico recesivo como consecuencia de mutaciones en homocigosis en el gen de la leptina [7q31.3, OMIM #164160]. La primera descripción en humanos se produjo en 1997 (10). Desde entonces, se han descrito un total de 12 individuos en el mundo, la mayoría de Pakistán (17,18), habiéndose incorporado información de importancia respecto al tratamiento de estos pacientes con leptina (18,19).

Estos presentan un peso normal al nacer, incrementándose de forma sustancial durante los 3 primeros meses de vida, así como ausencia de desarrollo puberal o simplemente retraso puberal, como consecuencia de su hipogonadismo hipogonadotrofo, señalando la importancia de la leptina en el comienzo de la pubertad (20), pudiendo alcanzar un peso de 50 Kg a los 5 años de edad (10). En consecuencia, la deficiencia congénita de leptina es singular pues puede diagnosticarse por los niveles séricos muy bajos de leptina para la masa grasa del paciente, pudiéndose tratar con éxito mediante la administración diaria de leptina.

No obstante, la secuenciación directa del gen de la leptina es aún el elemento más importante del diagnóstico, ya que puede ser debida a una mutación que no afecta la síntesis o secreción de esta hormona, pero altera su unión a su receptor u otras funciones. De detectarse este tipo de mutación, el paciente tendría el mismo fenotipo clínico, pero los niveles séricos de leptina serían similares a los de otras formas de obesidad; es decir, proporcionales a la masa grasa del paciente más que bajos en el momento del diagnóstico.

Receptor de leptina (LEPR):

La primera descripción de deficiencia del receptor de leptina se efectuó en tres hermanas de una familia argelina, que presentaban una mutación en homocigosis en *LEPR* [1p31, OMIM +601007] (21). Las tres pacientes presentaban una obesidad muy intensa de inicio temprano, con peso normal al nacimiento, pero con una rápida ganancia antes de los seis meses de edad. Las tres presentaron deficiencia de hormona de crecimiento (GH), deficiencia de tireotropina (TSH) y ausencia de caracteres sexuales en la pubertad por presentar hipogonadismo hipogonadotrofo (21). Los niveles de leptina se encuentran proporcionalmente elevados a la masa grasa del paciente.

Tras la descripción de 8 nuevos casos, las características clínicas y moleculares de las mutaciones del receptor de leptina han sido brillantemente descritas recientemente (22).

Proopiomelanocortina (POMC):

La molécula de POMC es precursora de cinco proteínas biológicamente activas: ACTH, γ -MSH, α -MSH, β -MSH y β -endorfina. La deficiencia completa de POMC conduce a la insuficiencia suprarrenal en el período neonatal. Esta profunda deficiencia en cortisol es debida a la ausencia de sustrato para la síntesis de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en las células antehipofisarias. Por consiguiente, estos pacientes requieren tratamiento con corticosteroides para prevenir cualquier crisis de insuficiencia suprarrenal.

Los primeros dos pacientes con mutaciones en *POMC* [2p23.3, OMIM #176830] se describieron en 1998 (23). Posteriormente, en 2003 se describie-

ron tres pacientes más (24). Inicialmente llamó la atención el que los pacientes fueran pelirrojos, interpretándolo como la ausencia de MC1R, activador de α -MSH en melanocitos; sin embargo, el sexto caso descrito se comunicó en un paciente turco (25), que presentaba coloración de cabello oscura.

Estos pacientes mostraron un peso normal al nacimiento, con ganancia ponderal rápida en los primeros seis meses de vida.

Probhormona convertasa 1 (PCSK1):

Se trata de una endoproteasa que rompe los precursores hormonales inactivos en péptidos secretados biológicamente activos. El primer caso de mutación en el gen *PCSK1* [5q15-q21, OMIM #162150] se describió en 1997 (11) y, los otros dos, en 2003 (26) y 2007 (27). Los tres pacientes presentaron hiperfagia y obesidad de comienzo temprano, probablemente por procesamiento anómalo de POMC a α -MSH en las neuronas hipotalámicas.

Receptor 4 de melanocortina (MC4R):

En 1998 se publicaron los dos primeros casos por dos grupos independientes (28,29), mostrando gran obesidad, hiperfagia y mutaciones en *MC4R* [18q22, OMIM #155541]. Dichas mutaciones se heredan según un patrón mendeliano autosómico dominante, cursando clínicamente con gran obesidad e hiperfagia, y siendo la causa más frecuente de obesidad humana monogénica.

En comparación con las raras mutaciones autosómicas recesivas en los genes de *LEP*, *LEPR*, *POMC* y *PCSK1*, donde se han descrito en torno a 40 casos en el mundo, la prevalencia mundial de obesidad asociada a mutaciones en *MC4R* se estima en torno a un 2,5% (30). Más recientemente, en una amplia cohorte de pacientes obesos y controles no obesos, se apreció que la prevalencia de heterocigotos con obesidad causada por mutaciones en *MC4R* es del 2,6% (2,83% en niños que presentaron obesidad de comienzo temprano y 2,35% en adultos que presentaron obesidad de comienzo tardío) (31).

La mayoría de las mutaciones de *MC4R* son heterocigotas heredadas de forma dominante, si bien se han descrito casos aislados de homocigosidad o heterocigosidad compuesta con patrón de herencia autosómico recesivo y sin fenotipo en heterocigotos.

En la actualidad, no existe ningún tratamiento médico apropiado para estas anomalías.

Obesidad por mutaciones génicas que afectan al neurodesarrollo

Se han descrito tres genes: *SIM1*, *BDNF* y *NTRK2*, que son importantes en los modelos de ratón para el desarrollo hipotalámico. En los últimos años se

han descrito mutaciones en estos tres genes en el ser humano, que producen obesidad, si bien los mecanismos a través de los cuáles estos genes regulan el peso corporal, aún se ignoran.

SIM1:

La primera descripción de un paciente con grave obesidad de comienzo temprano, obesidad, aceleración en su crecimiento y gasto energético normal por mutación en el gen *SIM1* [6q16.3–q21, OMIM *603128], se produjo en una niña en el año 2000 (32). Dicha paciente no presentaba anomalías en el desarrollo ni rasgos dismórficos sindrómicos, ni tampoco alteraciones endocrinológicas, mostrando una translocación *de novo* en uno de los alelos del gen *SIM1*.

Como quiera que los ratones con una única copia del gen *Sim1* presentan el mismo fenotipo que la paciente descrita y, también muestran una disminución en el número de neuronas del núcleo paraventricular, imprescindibles para el balance energético y que expresan *MC4R*, se ha planteado la hipótesis de que sea ésta la causa de obesidad en los ratones heterocigotos para *Sim1* y en los pacientes con haploinsuficiencia para *SIM1*. No obstante, datos recientes sugieren que *SIM1* pudiera tener una función postdesarrollo en el balance energético y, específicamente, pudiera ejercer su función en la señalización de *MC4R* que regula la ingesta (33).

Se han descrito raras mutaciones puntuales en *SIM1* asociadas significativamente con obesidad pero aún se necesitan estudios funcionales para confirmar su papel en el desarrollo de obesidad (34).

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF):

El BDNF y su receptor TRKB (tropomiosina relacionada con la quinasa B), regulan la proliferación, supervivencia y diferenciación de las neuronas durante el desarrollo, así como la plasticidad neuronal en el sistema nervioso del adulto (35). Junto a ello, BDNF y TRKB desempeñan funciones en la memoria, la conducta y el desarrollo cognitivo.

Una deficiencia parcial de *Bdnf* y *Trkb* en modelos de ratón originan obesidad e hiperfagia. El primer caso descrito por disrupción del gen *BDNF* [11p13, OMIM #113505] en el ser humano, se trataba de una niña de 8 años que presentaba obesidad e hiperfagia (36), mostrando una inversión paracéntrica *de novo* en el cromosoma 11 que alteraba el gen *BDNF* en uno de los puntos de rotura cromosómicos. Aunque dicha inversión podría alterar otros genes a larga distancia o en el otro punto de rotura que contribuyeran al fenotipo del paciente, la gran similitud de este paciente con el primero descrito con mutación en el gen *NTRK2* [9q22.1, OMIM #600456], el gen que codifica

TRKB (37), apoya la hipótesis de que su fenotipo era causado por haploinsuficiencia de *BDNF*. La mutación encontrada en *NTRK2* altera la autofosforilación y señalización del receptor a MAP quinasa.

La expresión de *BDNF* está regulada por la señalización de *MC4R* en el hipotálamo ventromedial, donde se une a su receptor. Es de interés señalar que la infusión cerebral de BDNF corrige la hiperfagia en los ratones deficientes de *MC4R*.

Un comentario de interés debe plantearse a propósito del síndrome WAGRO [OMIM #612469] causado por deleciones heterocigotas en 11p13,. El subfenotipo que incluye obesidad parece debido a haploinsuficiencia del gen *BDNF*(38).

Obesidad asociada con síndromes

Síndrome de Prader-Willi

La hipotonía neonatal, el fallo de medro, la subsiguiente obesidad causada por intensa hiperfagia, unida al retraso mental, hipotonía muscular, el hipogonadismo y las manos y pies pequeños, son sus características clínicas más relevantes. La dificultad en la alimentación mejora habitualmente hacia los seis meses de edad y, desde los doce a los dieciocho meses, se desarrolla una hiperfagia incontrolable, apreciándose una disminución de la velocidad de crecimiento en la mayoría de los lactantes.

Se trata de un cuadro debido a la falta de expresión de copias paternas de genes improntados en la región 15q11-q13, fundamentalmente el gen *SNRPN* (*small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*) [OMIM #182279], pero también el gen *NDN* (necdin) [OMIM #602117] y, posiblemente otros genes en la región pueden contribuir al fenotipo. Puede estar causado por deleciones en el cromosoma paterno, disomía uniparental materna (las dos copias del cromosoma 15 de origen materno) o por mutaciones afectando a la impronta de la región. Aunque la región cromosómica implicada conocida ha sido extensamente estudiada (40) [OMIM #176270], aún se desconoce con exactitud el mecanismo por el que cursan con obesidad.

Síndrome de Bardet-Biedl

La obesidad (de moderada a intensa) acompañada de degeneración retiniana, polidactilia postaxial y anomalías funcionales o estructurales del riñón, definen este síndrome. Además, estos pacientes pueden presentar anosmia, hipogonadismo en el varón, retraso mental, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, megacolon agangliónico y predisposición a ciertos procesos tumorales (41).

Este síndrome es genéticamente heterogéneo, habiéndose descrito mutaciones en 14 genes (BBS1–14) (42) [*BBS1*, 11q13, OMIM #209901; *BBS2*, 16q21, OMIM #606151; *BBS3*, 3p12–q13, OMIM #608845; *BBS4*, 15q22.3–q23, OMIM #600374; *BBS5*, 2q31, OMIM #603650; *BBS6*, 20p12, OMIM #604896; *BBS7*, 4q27, OMIM #607590; *BBS8*, 14q32.1, OMIM #608132; *BBS9*, 7p14, OMIM #607968; *BBS10*, 12q21.1, OMIM #610148; *BBS11*, 9q31–q34.1, OMIM #602290; *BBS12*, 4q27, OMIM #610683; *BBS13*, 17q23, OMIM #609883; *BBS14*, 12q21.3, OMIM #610142]. Curiosamente el modelo de herencia se ha definido como trialélico, porque se precisa homocigosidad en uno de los genes junto con mutación en un tercer alelo, aunque es más correcto definirlo como autosómico recesivo con un modificador de penetrancia.

Al menos siete de los genes codifican proteínas necesarias para la función ciliar neuronal primaria. Dichas proteínas forman un complejo, denominado «BBSome» que se asocia con el factor Rab8GTP para facilitar el transporte de proteínas al *cilium* primario. Recientemente, Seo et al (43) han demostrado que BBS6, BBS10 y BBS12 forman un complejo con la familia de chaperoninas CCT/TRic, mediando el conjunto BBSome.

Recientemente, Davenport et al (44) han demostrado que la delección de los cilios de las neuronas del sistema nervioso central y, más específicamente, de las neuronas que expresan POMC, produce obesidad en el ratón. Este hallazgo pudiera ser realmente relevante, porque se trataría de la primera evidencia que explicaría el hecho de que la patogénesis de la disfunción ciliar primaria en el hipotálamo podría estar en relación con la regulación de la ingesta, causando obesidad.

Síndrome de Alström

Se trata de un cuadro heredado de manera autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen *ALMS1* [2p13, OMIM #203800]. Este síndrome comparte algunos hallazgos clínicos con el síndrome de Bardet–Biedl: obesidad de comienzo temprano, degeneración retiniana, diabetes mellitus tipo 2 y pérdida de audición; sin embargo, no presentan retraso mental, polidactilia ni hipogonadismo. Li et al han demostrado (45) que *ALMS1* desempeña una función relevante en la formación ciliar en las células renales.

Síndrome de Carpenter

También denominado acrocefalopolisindactilia tipo II, cursa con craneosinostosis, polidactilia, sindactilia de tejidos blandos y obesidad. Dicho síndrome se hereda según un patrón autosómico recesivo debido a mutaciones en homocigosis en el gen *RAB23* [6p11, OMIM #201000]. Rab23 procede de la familia Rab de pequeñas GTPasas que regulan el tráfico intracelular de mem-

brana asociado a proteínas. Rab23 regula de forma negativa la vía de señalización intracelular del *Sonic hedgehog*. Recientemente, Yoshimura et al (46) han demostrado que Rab23 es una de las tres Rab GTPasas (Rab8a, Rab17 y Rab23) relacionadas con la formación del cilio primario.

Obesidad poligénica: Estudios de asociación del genoma completo

La obesidad y su extraordinario incremento de prevalencia mundial, debe entenderse no solamente por la existencia de factores ambientales de riesgo (alimentación poco saludable y sedentarismo), sino también como la existencia de predisposición genética de los individuos. En efecto, hoy sabemos que, en los países industrializados, la heredabilidad de la obesidad se acerca al 60% o 70%.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-Wide Association Studies*) señalan la existencia de variantes genéticas asociadas con rasgos cuantitativos de obesidad. En particular, estudios recientes han asociado variantes en el primer intrón del gen «masa grasa y obesidad asociada» (*FTO*) con obesidad común, condicionando un elevado índice de masa corporal equivalente, aproximadamente, a $+0,4 \text{ Kg/m}^2$ por alelo de riesgo (47–49). Cecil et al (50) demostraron que el alelo A de rs9939609 se asociaba con el incremento de peso y de índice de masa corporal en niños. Más recientemente, Fischer et al (51) han demostrado que la pérdida del gen *Fto* en el ratón genera retraso en el crecimiento postnatal y una reducción significativa del tejido adiposo y de la masa corporal magra. Como consecuencia, estos ratones incrementan su gasto energético, a pesar de una disminución en su actividad locomotora y su relativa hiperfagia. Estos datos podrían ser la primera demostración directa de que *Fto* se encuentra involucrado funcionalmente en la homeostasis energética, mediante el control del gasto de energía.

Hasta diciembre de 2009, se han identificado variantes poligénicas hasta en 17 regiones genómicas independientes (52) y, al menos, 15 nuevos loci asociados con el índice de masa corporal (53). La función de estos genes candidatos se encuentra asociada con regiones que sugieren una función relevante del hipotálamo en el control del peso. También se han descrito deleciones cromosómicas raras y en pacientes con obesidad grave de inicio precoz y problemas cognitivos asociados, en particular, deleciones en 16p11.2 (54).

Por consiguiente, la predisposición genética para la «obesidad común» en la mayoría de los sujetos tiene una base multifactorial con múltiples genes implicados (poligénica). Una variante poligénica *per se* tiene un efecto modesto sobre el fenotipo y únicamente en combinación con otras variantes predisponentes y con factores ambientales hará que el efecto sobre el fenotipo se manifieste más nítidamente. Las variantes del gen *FTO* se describieron inicialmente en GWAS relacionados con diabetes mellitus tipo 2. Recientemente se han descrito otros

SNPs asociados con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad afectando a los genes HHEX-IDE CDKAL1, SOX4 e IRX3 (55) bien constituyendo haplotipos en desequilibrio de ligamiento bloqueadores de función o bien afectando directamente a elementos reguladores altamente conservados.

Tanto HHEX como SOX4 se han implicado recientemente en el desarrollo del páncreas y la regulación de la secreción de insulina; sin embargo, IRX3 no se encuentra asociado con la función pancreática o su desarrollo. El *knockout* de *irx3a* en el pez cebra incrementa el número de células épsilon productoras de ghrelina en el páncreas, y disminuye el número de células β productoras de insulina y de células α productoras de glucagón, lo que sugiere un efecto directo de la función pancreática de IRX3 tanto sobre la obesidad como sobre la diabetes mellitus tipo 2.

CONSIDERACIONES FINALES

1. La obesidad común es, en esencia, una enfermedad multifactorial compleja, producida por una combinación de factores ambientales inapropiados (alimentación y sedentarismo) y genéticamente heterogénea (57).
2. Los estudios de asociación del genoma completo están proporcionando gran información sobre potenciales genes candidatos a explicar la razón por la que unos sujetos tendrán tendencia a presentar sobrepeso u obesidad, mientras que otros, no.
3. Existen formas monogénicas de obesidad que, probablemente representan en torno al 7% de todas las obesidades (57,58).
4. Asimismo, existen entidades sindrómicas que cursan con obesidad y otras manifestaciones asociadas (58).
5. El incremento de la prevalencia de la obesidad del niño, adolescente y adulto está en relación directa con un estilo de vida inadecuado (alimentación y sedentarismo) y con un fondo de predisposición genética.
6. El niño obeso tiene muchas probabilidades de ser un adulto obeso con una importante reducción en su esperanza de vida (56). Ésta, es preferentemente debida a la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la hipertensión en la infancia, más que a la hipercolesterolemia *per se*.

PUNTOS CLAVE

- **Concepto de obesidad:** No existe un acuerdo internacional. Es de utilidad en la infancia considerar un índice de masa corporal $\geq$ P97 para edad y sexo, con el empleo de tablas de referencia para la población a estudio.

- **Concepto de obesidad mórbida:** No hay un acuerdo internacional. El establecimiento de un índice de masa corporal $> +2,5$ DE o $> +3$ DE para edad y sexo, con el empleo de tablas de referencia para la población a estudio, podría ser sensato.
- **Concepto de obesidad de inicio temprano:** No hay un acuerdo internacional. Definirla como aquella que se inicia antes de los 5 años de edad puede ser adecuado para enfocar estudios específicos. Otros autores, por el contrario, incluyen niños < 10 años de edad.
- **Concepto de obesidad común:** La más frecuente en la población general, que no se encuentra asociada a ninguna entidad sindrómica.
- **Concepto de sobrepeso:** No existe un acuerdo internacional. Es de utilidad en la infancia considerar un índice de masa corporal $IMC \geq P90$ y $< P97$ para edad y sexo, con el empleo de tablas de referencia para la población a estudio.
- **El ambiente nutricional en el feto influencia el riesgo de desarrollar obesidad en la vida adulta,** afectando el desarrollo neuroendocrino del hipotálamo. Por consiguiente, la nutrición perinatal y en la lactancia temprana se cree tiene una influencia programada sobre los neurotransmisores hipotalámicos, que determinará el desarrollo de la obesidad en la época adulta. Estos hechos se apoyan en las observaciones de que tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 pueden ser alteraciones hipotalámicas y que los nacidos con bajo peso presentan una prevalencia elevada de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico ulterior.
- **La obesidad es una enfermedad neuroendocrinológica:** La demostración de enfermedades monogénicas por afectación de la expresión de ciertos genes, así como el síndrome de disfunción ciliar primario, han demostrado una función prioritaria del hipotálamo y las neuronas que conectan sus núcleos.
- **Se conocen al menos 20 enfermedades monogénicas.**
- **La existencia de obesidad grave e hiperfagia en un niño de menos de 5 años, con historia familiar de obesidad de inicio temprano, justificaría la realización de estudios genéticos.**
- **El desarrollo de *microarrays* de SNPs de alta densidad y su aplicación en el cartografiado de autocigosidad, proporciona un método eficiente para identificar nuevos genes relacionados con la obesidad.**
- **La obesidad «común» es básicamente poligénica.**

- **Los estudios de asociación del genoma completo** serán imprescindibles para detectar los genes implicados y explicar la susceptibilidad individual.

REFERENCIAS

1. OGDEN, C.L.; YANOVSKI, S.Z.; CARROLL, M.D.; FLEGAL, K.M.: «The epidemiology of obesity». *Gastroenterology*, 132:2.087–2.102. 2007.
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): «Prevalence of abnormal lipid levels among youths. United States, 1999–2006». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 59:29–33. 2010.
3. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): «Obesity prevalence among low-income, preschool-age children–United States, 1998–2008». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58:769–773. 2009.
4. KOPELMAN, P.G.: «Obesity as a medical problem». *Nature*, 404:635–643. 2000.
5. *Guía de Práctica Clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil en España*. Ministerio de Ciencia e Innovación. NIPO: 477–09–056–X, ISBN: en tramitación, Depósito Legal: B–17414–2009. Ed. Migraf Digital. 2009.
6. BARSH, G.S.; FAROOQI, I.S.; O'RAHILLY, S.: «Genetics of body-weight regulation». *Nature*, 404:644–651. 2000.
7. FAROOQI, S.; O'RAHILLY, S.: «Genetics of obesity in humans». *Endocr Rev*, 27:710–718. 2006.
8. O'RAHILLY, S.: «Human genetics illuminates the paths to metabolic disease». *Nature*, 462:307–314. 2009.
9. RANADIVE, S.A.; VAISSE, C.: «Lessons from extreme human obesity: Monogenic disorders». *Endocrinol Metab Clin N Am*, 37:733–751. 2008.
10. MONTAGUE, C.T.; FAROOQI, I.S.; WHITEHEAD, J.P.; SOOS, M.A.; RAU, H.; WAREHAM, N.J.; SEWTER, C.P.; DIGBY, J.E.; MOHAMMED, S.N.; HURST, J.A.; CHEETHAM, C.H.; EARLEY, A.R.; BARNETT, A.H.; PRINS, J.B.; O'RAHILLY, S.: «Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans». *Nature*, 387:903–908. 1997.
11. JACKSON, R.S.; CREEMERS, J.W.; OHAGI, S.; RAFFIN–SANSON, M.L.; SANDERS, L.; MONTAGUE, C.T.; HUTTON, J.C.; O'RAHILLY, S.: «Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene». *Nat Genet*, 16:303–306. 1997.
12. ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M.: «Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue». *Nature*, 372:425–432. 1994.
13. HUSZAR, D.; LYNCH, C.A.; FAIRCHILD–HUNTRESS, V.; DUNMORE, J.H.; FANG, Q.; BERKEMEIER, L.R.; GU, W.; KESTERSON, R.A.; BOSTON, B.A.; CONE, R.D.; SMITH, F.J.; CAMPFIELD, L.A.; BURN, P.; LEE, F.: «Targeted disruption of the melanocortin–4 receptor results in obesity in mice». *Cell*, 10:131–141. 1997.

14. O'RAHILLY, S.; FAROOQI, I.S.: «Human obesity: a heritable neurobehavioral disorder that is highly sensitive to environmental conditions». *Diabetes*, 57:2.905–2.910. 2008.
15. ELLACOTT, K.L.; CONE, R.D.: «The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models». *Philos Trans RSoc Lond B Biol Sci*, 361:1.265–1.274. 2006.
16. COLL, A.P.; FAROOQI, I.S.; O'RAHILLY, S.: «The hormonal control of food intake». *Cell*, 129:251–262. 2007.
17. STROBEL, A.; ISSAD, T.; CAMOIN, L.; OZATA, M.; STROBERG, A.D.: «A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity». *Nat Genet*, 18:213–215. 1998.
18. GIBSON, W.T.; FAROOQI, I.S.; MOREAU, M.; DEPAOLI, A.M.; LAWRENCE, E.; O'RAHILLY, S.; TRUSSELL, R.A.: «Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy». *J Clin Endocrinol Metab*, 89:4.821–4.826. 2004.
19. FAROOQI, I.S.; MATARESE, G.; LORD, G.M.; KEOGH, J.M.; LAWRENCE, E.; AGWU, C.; SANNA, V.; JEBB, S.A.; PERNA, F.; FONTANA, S.; LECHLER, R.I.; DEPAOLI, A.M.; O'RAHILLY, S.: «Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency». *J Clin Invest*, 110:1.093–1.103. 2002.
20. FRIEDMAN, J.M.; HALAAS, J.L.: «Leptin and the regulation of body weight in mammals». *Nature*, 395:763–770. 1998.
21. CLEMENT, K.; VAISSE, C.; LAHLOU, N.; CABROL, S.; PELLOUX, V.; CASSUTO, D.; GOURMELEN, M.; DINA, C.; CHAMBAZ, J.; LACORTE, J.M.; BASDEVANT, A.; BOUGNÈRES, P.; LEBOU, Y.; FROGUEL, P.; GUY-GRAND, B.: «A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction». *Nature*, 392:398–401. 1998.
22. FAROOQI, I.S.; WANGENSTEEN, T.; COLLINS, S.; KIMBER, W.; MATARESE, G.; KEOGH, J.M.; LANK, E.; BOTTOMLEY, B.; LOPEZ-FERNANDEZ, J.; FERRAZ-AMARO, I.; DATTANI, M.T.; ERCAN, O.; MYHRE, A.G.; RETTERSTOL, L.; STANHOPE, R.; EDGE, J.A.; MCKENZIE, S.; LESSAN, N.; GHODSI, M.; DE ROSA, V.; PERNA, F.; FONTANA, S.; BARROSO, I.; UNDLIEN, D.E.; O'RAHILLY, S.: «Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor». *N Engl J Med*, 356:237–247. 2007.
23. KRUDE, H.; BIEBERMANN, H.; LUCK, W.; HORN, R.; BRABANT, G.; GRÜTERS, A.: «Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans». *Nat Genet*, 19:155–157. 1998.
24. KRUDE, H.; BIEBERMANN, H.; SCHNABEL, D.; TANSEK, M.Z.; THEUNISSEN, P.; MULLIS, P.E.; GRÜTERS, A.: «Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4–10». *J Clin Endocrinol Metab*, 88:4.633–4.640. 2003.
25. FAROOQI, I.S.; DROP, S.; CLEMENTS, A.; KEOGH, J.M.; BIERNACKA, J.; LOWENBEIN, S.; CHALLIS, B.G.; O'RAHILLY, S.: «Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans». *Diabetes*, 55:2.549–2.553. 2006.
26. JACKSON, R.S.; CREEMERS, J.W.; FAROOQI, I.S.; RAFFIN-SANSON, M.L.; VARRO, A.; DOCKRAY, G.J.; HOLST, J.J.; BRUBAKER, P.L.; CORVOL, P.; POLONSKY, K.S.; OSTREGA, D.; BECKER, K.L.; BERTAGNA, X.; HUTTON, J.C.; WHITE, A.; DATTANI, M.T.; HUSSAIN, K.; MIDDLETON, S.J.; NICOLE,

T.M.; MILLA, P.J.; LINDLEY, K.J.; O'RAHILLY, S.: «Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency». *J Clin Invest*, 112:1.550–1.560. 2003.

27. FAROOQI, I.S.; VOLDERS, K.; STANHOPE, R.; HEUSCHKE, R.; WHITE, A.; LANK, E.; KEOGH, J.; O'RAHILLY, S.; CREEMERS, J.W.: «Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3». *J Clin Endocrinol Metab*, 92:3.369–3.373. 2007.

28. YEO, G.S.; FAROOQI, I.S.; AMINIAN, S.; HALSALL, D.J.; STANHOPE, R.G.; O'RAHILLY, S.: «A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity». *Nat Genet*, 20:111–112. 1998.

29. VAISSE, C.; CLEMENT, K.; GUY-GRAND, B.; FROGUEL, P.: «A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity». *Nat Genet*, 20:113–114. 1998.

30. FAROOQI, I.S.; KEOGH, J.M.; YEO, G.S.; LANK, E.J.; CHEETHAM, T.; O'RAHILLY, S.: «Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene». *N Engl J Med*, 348:1.085–1.095. 2003.

31. LUBRANO-BERTHELIER, C.; DUBERN, B.; LACORTE, J.M.; PICARD, F.; SHAPIRO, A.; ZHANG, S.; BERTRAIS, S.; HERCBERG, S.; BASDEVANT, A.; CLEMENT, K.; VAISSE, C.: «Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating». *J Clin Endocrinol Metab*, 91:1.811–1.818. 2006.

32. HOLDER, J.L. Jr.; BUTTE, N.F.; ZINN, A.R.: «Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene». *Hum Mol Genet*, 9:101–108. 2000.

33. KUBLAOU, B.M.; HOLDER, J.L. Jr.; GEMELLI, T.; ZINN, A.R.: «Sim1 haploinsufficiency impairs melanocortin-mediated anorexia and activation of paraventricular nucleus neurons». *Mol Endocrinol*, 20:2.483–2.492. 2006.

34. AHITUV, N.; KAVASLAR, N.; SCHACKWITZ, W.; USTASZEWSKA, A.; MARTIN, J.; HEBERT, S.; DOELLE, H.; ERSOY, B.; KRYUKOV, G.; SCHMIDT, S.; YOSEF, N.; RUPPIN, E.; SHARAN, R.; VAISSE, C.; SUNYAEV, S.; DENT, R.; COHEN, J.; MCPHERSON, R.; PENNACCHIO, L.A.: «Medical sequencing at the extremes of human body mass». *Am J Hum Genet*, 80:779–791. 2007.

35. TAPIA-ARANCIBIA, L.; RAGE, F.; GIVALOIS, L.; ARANCIBIA, S.: «Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function». *Front Neuroendocrinol*, 25:77–107. 2004.

36. GRAY, J.; YEO, G.S.; COX, J.J.; MORTON, J.; ADLAM, A.L.R.; KEOGH, J.M.; YANOVSKI, J.A.; EL GHARBAWY, A.; HAN, J.C.; TUNG, Y.C.L.; HODGES, J.R.; RAYMOND, F.L.; O'RAHILLY, S.; FAROOQI, I.S.: «Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene». *Diabetes*, 55:3.366–3.371. 2006.

37. YEO, G.S.; CONNIE HUNG, C.C.; ROCHFORD, J.; KEOGH, J.; GRAY, J.: «Sivaramakrishnan S, O'Rahilly S, Farooqi IS. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay». *Nat Neurosci*, 7:1187–1189. 2004.

38. HAN, J.C.; LIU, Q.R.; JONES, M.; LEVINN, R.L.; MENZIE, C.M.; JEFFERSON-GEORGE, K.S.; ADLER-WAILES, D.C.; SANFORD, E.L.; LACBAPAN, F.L.; UHL, G.R.; RENNERT, O.M.; YANOVSKI, J.A.:

«Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome». *N Engl J Med*, 359:918–927. 2008.

39. SAHOO, T.; DEL GAUDIO, D.; GERMAN, J.R.; SHINAWI, M.; PETERS, S.U.; PERSON, R.E.; GARNICA, A.; CHEUNG, S.W.; BEAUDET, A.L.: «Prader–Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII–85 C/D box small nucleolar RNA cluster». *Nat Genet*, 40:719–721. 2008.

40. ABU SAFIEH, L.; ALDAHMEH, M.; SHAMSELDIN, H.; HASHEM, M.; SHAHEEN, R.; ALKURAYA, H.; HAZZAA, S.; AL–RAJHI, A.; ALKURAYA, F.: «Clinical and molecular characterization of Bardet–Biedl syndrome in consanguineous populations: The power of homozygosity mappings». *J Med Genet*. 2009. doi:10.1136/jmg.2009.070755.

41. NACHURY, M.V.; LOKTEV, A.V.; ZHANG, Q.; WESTLAKE, C.J.; PERÄNEN, J.; MERDES, A.; SLUSARSKI, D.C.; SCHELLER, R.H.; BAZAN, J.F.; SHEFFIELD, V.C.; JACKSON, P.K.: «A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis». *Cell*, 129:1.201–1.213. 2007.

42. SEO, S.; BAYE, L.M.; SCHULZ, N.P.; BECK, J.S.; ZHANG, Q.; SLUSARSKI, D.C.; SHEFFIELD, V.C.: «BBS6, BBS10, and BBS12 form a complex with CCT/TRiC family chaperonins and mediate BBSome assembly». *Proc Natl Acad Sci*, 26:1.488–1.493. 2010.

43. DAVENPORT, J.R.; WATTS, A.J.; ROPER, V.C.; CROYLE, M.J.; VAN GROEN, T.; WYSS, J.M.; NAGY, T.R.; YODER, B.K.: «Disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease». *Curr Biol*, 17:1.586–1.594. 2007.

44. LI, G.; VEGA, R.; NEIMS, K.; GEKAKIS, N.; GOODNOW, C.; MCNAMARA, P.; WU, H.; HONG, N.A.; GLYNNE, R.: «A role for Alsm1 syndrome protein, alms1, in kidney ciliogenesis and cellular quiescence». *PLoS Genet* 3:9–20. 2007.

45. YOSHIMURA, S.; EGERER, J.; FUCHS, E.; HAAS, A.K.; BARR, F.A.: «Functional dissection of RabGTPases involved in primary cilium formation». *J Cell Biol*, 178:363–369. 2007.

46. SCUTERI, A.; SANNA, S.; CHEN, W.M.; UDA, M.; ALBAI, G.; STRAIT, J.; NAJJAR, S.; NAGARAJA, R.; ORRU, M.; USALA, G.; DEI, M.; LAI, S.; MASCHIO, A.; BUSONERO, F.; MULAS, A.; EHRET, G.B.; FINK, A.A.; WEDER, A.B.; COOPER, R.S.; GALAN, P.; CHAKRAVARTI, A.; SCHLESSINGER, D.; CAO, A.; LAKATTA, E.; ABECASIS, G.R.: «Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits». *PLoS Genet*, 3:1.200–1.210. 2007.

47. FRAYLING, T.M.; TIMPSON, N.J.; WEEDON, M.N.; ZEGGINI, E.; FREATHY, R.M.; LINDGREN, C.M.; PERRY, J.R.; ELLIOTT, K.S.; LANGO, H.; RAYNER, N.W.; SHIELDS, B.; HARRIES, L.W.; BARRETT, J.C.; ELLARD, S.; GROVES, C.J.; KNIGHT, B.; PATCH, A.M.; NESS, A.R.; EBRAHIM, S.; LAWLOR, D.A.; RING, S.M.; BEN–SHLOMO, Y.; JARVELIN, M.R.; SOVIO, U.; BENNETT, A.J.; MELZER, D.; FERRUCCI, L.; LOOS, R.J.; BARROSO, I.; WAREHAM, N.J.; KARPE, F.; OWEN, K.R.; CARDON, L.R.; WALKER, M.; HITMAN, G.A.; PALMER, C.N.; DONEY, A.S.; MORRIS, A.D.; SMITH, G.D.; HATTERSLEY, A.T.; MCCARTHY, M.I.: «A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity». *Science*, 316:889–894. 2007.

48. MEYRE, D.; DELPLANQUE, J.; CHÈVRE, J.C.; LECOEUR, C.; LOBBENS, S.; GALLINA, S.; DURAND, E.; VATIN, V.; DEGRAEVE, F.; PROENÇA, C.; GAGET, S.; KÖRNER, A.; KOVACS, P.; KIESS, W.; TICHET, J.; MARRE, M.; HARTIKAINEN, A.L.; HORBER, F.; POTOCZNA, N.; HERCBERG, S.; LEVY–MARCHAL, C.; PATTOU, F.; HEUDE, B.; TAUBER, M.; MCCARTHY, M.I.; BLAKEMORE, A.I.; MONTPETTIT, A.; POLYCHRONAKOS, C.; WEILL, J.; COIN, L.J.; ASHER, J.; ELLIOTT, P.; JÄRVELIN, M.R.;

VISVIKIS-SIEST, S.; BALKAU, B.; SLADEK, R.; BALDING, D.; WALLEY, A.; DINA, C.; FROGUEL, P.: «Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations». *Nat Genet*, 41:157–159. 2009.

49. CECIL, J.E.; TAVENDALE, R.; WATT, P.; HETHERINGTON, M.M.; PALMER, C.A.N.: «An Obesity-Associated *FTO* Gene Variant and Increased Energy Intake in Children». *N Engl J Med*, 359:2.558–2.566. 2008.

50. FISCHER, J.; KOCH, L.; EMMERLING, C.; VIERKOTTEN, J.; PETERS, T.; BRÜNING, J.C.; RÜTHER, U.: «Inactivation of the *Fto* gene protects from obesity». *Nature*, 458:894–898. 2009.

51. HINNEY, A.; VOGEL, C.I.; HEBEBRAND, J.: «From monogenic to polygenic obesity: recent advances». *Eur Child Adolesc Psychiatry*, DOI: 10.1007/s00787–010–0096–6. 2010.

52. HOFKER, M.; WIJMEGA, C.: «A supersized list of obesity genes». *Nat Genet*, 41:139–140. 2009.

53. BOCHUKOVA, E.G.; HUANG, N.; KEOGH, J.; HENNING, E.; PURMANN, C.; BLASZCZYK, K.; SAEED, S.; HAMILTON-SHIELD, J.; CLYATON-SMITH, J.; O'RAHILLY, S.; HURLES, M.E.; FAROOQI, S.: «Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity». *Nature*, 463:666–670. 2010.

54. RAGVIN, A.; MORO, E.; FREDMAN, D.; NAVRATILOVA, P.; DRIVENES, Ø.; ENGSTRÖM, P.G.; ALONSO, M.E.; MUSTIENES EDE, L.; SKARMETA, J.L.; TAVARES, M.J.; CASARES, F.; MANZANARES, M.; VAN HEYNINGEN, V.; MOLVEN, A.; NJØLSTAD, P.R.; ARGENTON, F.; LENHARD, B.; BECKER, T.S.: «Long-range gene regulation links genomic type 2 diabetes and obesity risk regions to *HHEX*, *SOX4*, and *IRX3*». *Proc Natl Acad Sci USA*, 107:775–780. 2010.

55. FRANKS, P.W.; HANSON, R.L.; WILLIAM, M.P.H.; KNOWLER, W.C.; SIEVERS, M.L.; BENNETT, P.H.; LOOKER, H.C.: «Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death». *N Engl J Med*, 362:485–493. 2010.

56. ARGENTE, J.: «Obesidad infanto-juvenil: una enfermedad heterogénea con nuevos fundamentos fisiopatológicos». *An Pediatr*, 2011 (en prensa).

57. MARTOS-MORENO, G.A.; ARGENTE, J.: «Obesidades en la infancia: desde la lactancia a la adolescencia». *An Pediatr*, 2011 (en prensa).

**PALABRAS FINALES DEL EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SANCHEZ
EN LA SESION CIENTÍFICA DEL DR. D. JESUS ARGENTE OLIVER
EL DIA 2 DE JUNIO DE 2011**

Debo felicitar al Excmo. Sr. Dr. D. Vicente Calatayud Maldonado, académico numerario, por la excelente y a la vez emotiva presentación que ha hecho del Dr. D. Jesús Argente Oliver. Conoce muy bien el Dr. Calatayud a nuestro invitado, que fue destacado alumno de esta Facultad de Medicina, y con el que con posterioridad ha mantenido un contacto muy frecuente que le ha permitido una relación especial.

También yo me honro con la amistad y lealtad del Dr. Argente al que descubrí como uno de los alumnos más brillantes que han pasado por nuestra Facultad de Medicina y de cuya elección por la Pediatría me siento en parte responsable; en esta ha ido, de forma ininterrumpida, superando los diversos escalones que le han conducido a la cátedra, como ha sido fielmente glosado por su presentador.

Esta tarde, en mi opinión, el Dr. Argente ha demostrado su profundo conocimiento de la endocrinología pediátrica analizando de forma magistral las nuevas direcciones en el conocimiento de la obesidad infantil.

La obesidad común o nutricional –más del 90% de las obesidades– se ha convertido en una epidemia del siglo XXI con un masivo aumento de su incidencia en las poblaciones de países desarrollados y no desarrollados y con graves consecuencias para la salud. Si se mantiene la tendencia actual pronto superará al tabaquismo como causa principal de muerte prematura, reducción de la calidad de vida y sobrecostes en la atención sanitaria. Por término medio, una persona obesa le cuesta a la sociedad más de 7.000 dólares al año, si se consideran el gasto derivado de la pérdida de productividad y del tratamiento médico, según investigadores de la Universidad George Washington. El problema en nuestro país es similar y está ya muy alejado de aquel 5% que encontramos en el estudio PIADOS en el año 1984, como ha demostrado con posterioridad nuestro grupo en diversas publicaciones. Los pediatras tenemos una importante responsabilidad si recordamos que los escolares y adolescentes obesos van a mantener esta patología en una alta proporción–hasta el 80%–

durante el resto de su vida. Evitarla o minimizarla debe ser un compromiso ineludible.

¿Cómo combatir la obesidad? No es fácil contestar a esta pregunta, pero algo estamos haciendo mal cuando sigue aumentando su frecuencia, aunque paradójicamente progrese más la investigación sobre su conocimiento, como ha demostrado el Dr. Jesús Argente durante su exposición. El grupo de obesidades monográficas –aproximadamente el 7% de las obesidades– que nuestro conferenciante conoce muy profundamente, con toda seguridad requerirá una estrategia especial.

Cuando una persona engorda se culpa a la dieta y a la falta de ejercicio. Sin embargo sorprendentemente, los monos titíes y los macacos de un laboratorio de Madison han venido engordando desde 1982 a pesar de haber seguido la misma dieta y la misma actividad física desde entonces. El Dr. Allison, experto en el tema, opina que la causa podría estar en factores ambientales no explorados (toxinas presentes en el agua potable que afectan al sistema endocrino de los animales, o ciertos patógenos que alteran el metabolismo de los mamíferos).

La ciencia ha profundizado en el conocimiento de los procesos metabólicos que influyen en nuestro peso, cuando la clave del éxito podría residir en otro lugar. No parece existir una solución universal para este grave problema de salud, incluidas las terapias conductuales. Por ello, es muy adecuado el título de la conferencia del Dr. Argente, que recuerdo es: «Obesidad infantil: nuevas direcciones». Hallar la dirección correcta debe ser el objetivo esencial en los próximos años.

Felicito muy sinceramente al Profesor Argente por esta excelente intervención que muestra su inquietud por el tema y que aporta nuevos datos de máximo interés de su grupo de investigación. También lo felicito por sus brillantes respuestas a las preguntas que le han formulado los distintos académicos que han intervenido en el interesante debate final.

Se levanta la sesión.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 6 DE OCTUBRE DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA EN
TEJIDO HEPÁTICO MEDIANTE NUEVO
ELECTRODO COOL-WET Y VALORACIÓN POR
TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

POR LA
DRA. D^a. M^a. PILAR TOBAJAS MORLANA
MÉDICO ESPECIALISTA DEL SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO
DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
«LOZANO Blesa DE ZARAGOZA»

PRESENTADA POR EL
EXMO. SR. D. FERNANDO SOLSONA MOTREL
ACADÉMICO NUMERARIO



Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel.

Excmo. Sr. Presidente

Ilmos. Sras. Y Sres. Académicos;
queridos compañeros,
señoras y señores;
amigos todos

Pues a bodas me convidas Señor Presidente, por encargarme la presentación de la Dra. Pilar Tobajas, que añade a su persona el acierto en el tema elegido, tan sugestivo para mí, *El tratamiento del cáncer por el calor*, pues en este asunto trabajé hace años. Primera felicitación a la autora que nos aporta a esta Real Academia este tema tan ligado a la vida de Serveto, solo una semana después de cumplirse el V centenario del nacimiento del genial villanovano. Publiqué en 1977 una monografía sobre el tratamiento del cáncer por el calor, acaso la primera que se hizo, aunque el hecho de ser la primera no es argumento suficiente para presumir de ello, pues Gracián nos enseñó que «la gala no consiste ser primero en el tiempo sino en la eminencia».

Fienus de Amberes en su estupendo libro del siglo XVI ya señalaba la frase de Hipócrates:

Quae non sanat medicamentum, sanat ferrum; Quae non sanat ferrum, sanat ignis; Quae non sanat ignis ea incurabilia puttare oportet («lo que no sanan los fármacos, lo cura el bisturí; lo que no cura el bisturí lo hace el fuego –la radiación–; lo que no cura el fuego se puede considerar incurable»).

Con esta frase Fienus anticipaba el galvanocauterio y la misma radioterapia.

A comienzos de la década de los 70, un grupo de australianos encabezados por Holt publicaron sus primeros trabajos del tratamiento del cáncer por el calor y en estos 30 años se ha avanzado mucho en la metodología y tratamiento del mismo por el calor, sólo a asociado a otros medios: cirugía, radioterapia, quimioterapia. Los excelentes resultados clínicos obtenidos con la hipertermia se han venido confirmando y se ha trabajado mucho para intentar explicar los mecanismos de acción y desmenuzar los factores del efecto antitumoral. Ya en mi libro de 1977 señalaba yo las indicaciones, contraindicaciones, peligros y limitaciones de la hipertermia. Por supuesto, que-

dan problemas no resueltos que a buen seguro se irán conociendo en los años venideros.

El trabajo que nos aporta hoy la Dra. Tobajas resume su tesis doctoral, experimental, y por tanto, no es exigitivo que presente resultados clínicos, que a buen seguro vendrán por si solos.

Hemos de felicitar a la Dra. Tobajas, además, por su incipiente pero claro estado de buena esperanza, por el tema que nos ha traído; mas aún porque su condición de radióloga procede del campo del radiodiagnóstico (lo que para este asunto tiene más mérito), y no de la radioterapia. La radiología está presente en ambas ramas clínicas, y ella a buen seguro que ha decidido hacer caso al consejo paterno, bilbilitano, y por tanto agudo, que esto ya lo dijo D. Baltasar. Todo radiólogo proceda del diagnóstico o de la terapéutica ha de tener su pensamiento siempre puesto en la radiobiología que le hará mejor en cualquiera de las aplicaciones en el diagnóstico o en la terapéutica.

La Dra. Tobajas concluyó sus estudios de licenciatura con sobresaliente en 2004, en nuestra Facultad de Medicina. Realizó los Cursos de Doctorado entre 2005 y 2007, sobre *Protección radiológica; correlato anatomopatológico en el contenido visceral; algoritmos oncológicos en el siglo XXI; oncología en medicina nuclear*.

A la par llevó a cabo estudios avanzados en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física. Intervino en un proyecto de investigación previo a su tesis doctoral sobre la ablación del tejido hepático por el calor y recientemente presentó su excelente tesis doctoral dirigida por los Dres. Burdío y Ros Mendoza sobre ablación por radiofrecuencia en el hígado de cerdo, calificada con sobresaliente cum laude. Hay que añadir su muy laboriosa participación en sesiones clínicas, seminarios semanales y revisiones bibliográficas.

Ha asistido activamente en este tiempo en diez Congresos; ha realizado guardias en el Hospital Lozano Blesa de 2005 a 2009; fue médico adjunto de radiología en el Hospital Arnau de Villanova en Lérida, en donde se encontró con muchos zaragozanos distinguidos radiólogos que desde el Miguel Servet colonizaron dicho hospital, desde donde pasaría, como radióloga adjunta al Hospital Lozano Blesa de Zaragoza.

Es autora de capítulos en cinco libros, de 13 comunicaciones a Congresos, ha pronunciado nueve conferencias, es miembro de la Sociedad Aragonesa de Radiología, de la Sociedad Española de Radiología Médica y del Instituto de Estudios Sigenenses.

Proclamó Nicolás Stenon, celebre obispo danés y excelente anatomista:

«Es bello lo que vemos; más bello lo que sabemos; todavía más lo que nos es desconocido».

Con lo cual quiero augurar a la madre éxitos en su futuro radiológico y lo mejor para el niño (o niña), primer nieto de nuestro Académico Secretario, a quien también cabe augurar éxitos profesionales, que siendo oriundo de Calatayud, a buen seguro le llegarán con frecuencia.

Muchas gracias, Dra. Tobajas. Sea usted bienvenida a esta Casa y, con el permiso del Sr. Presidente, tiene usted la palabra.



Dra. Dª. Mª Pilar Tobajas Morlana.

Excelentísimo Sr. Presidente,
Excelentísimo Sr. Presidente de Honor,
Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos
Señoras y Señores

Mis primeras palabras son de agradecimiento al Excmo. Sr. Presidente por haberme invitado pronunciar esta conferencia en esta docta y prestigiosa Corporación.

Gratitud a los Excmos. e Ilmos. Miembros de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, muchos de los cuales han sido maestros y profesores míos, a quienes estimo, admiro y respeto.

Gratitud, de manera especial, al Prof. Fernando Solsona, catedrático de Radiología y Medicina Física, uno de los grandes maestros de la radiología española, autoridad nacional e internacional en esta disciplina, por su generosa presentación llena de afecto que me distingue y me honra.

Mi intervención ante ustedes es un honor, pero siento una enorme responsabilidad, ya que me encuentro en presencia de figuras relevantes de la Medicina Aragonesa y Española. Es para mí un privilegio dirigirme a ustedes ante tan distinguida audiencia, y espero su benevolencia y comprensión.

Y seguidamente, paso a exponer la conferencia que lleva por título:

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias hepáticas, sean primarias o secundarias, constituyen un importante problema asistencial debido tanto a su incidencia como a su refractariedad al tratamiento y morbilidad. Suponen un enorme desafío diagnóstico y terapéutico debido a un incremento real en el número de casos y a la exhaustividad de las estrategias diagnósticas que requieren.

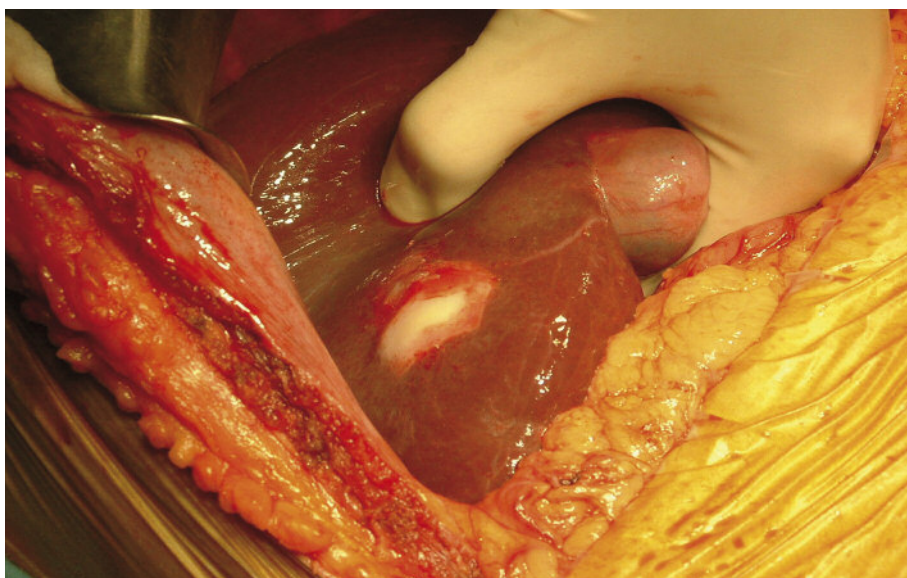
El **hepatocarcinoma** (CHC) supone el 80% de las neoplasias hepáticas primarias y es uno de los tumores malignos más frecuentes.

Estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales vinculan el desarrollo del CHC fundamentalmente con la exposición a factores víricos como la infección por el virus de la hepatitis B y el de la hepatitis C.

La presencia y grado de la enfermedad hepática previa es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CHC y, así, el 90% surgen en hígados cirróticos, sea cual sea su etiología.

El CHC es un tumor con una elevada mortalidad. Constituye la primera causa de muerte en la población de pacientes cirróticos y la tercera asociada a cáncer, siendo responsable de un millón de fallecimientos por año.

Figura 1. Hepatocarcinoma en pieza quirúrgica.

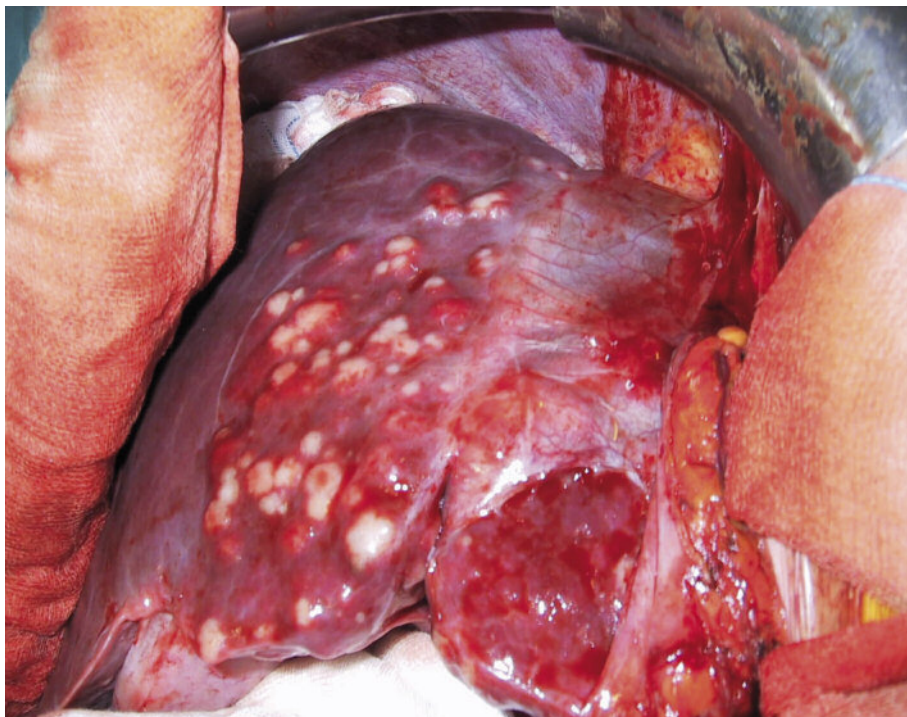


Las neoplasias hepáticas secundarias son incluso más frecuentes que los tumores primarios.

El hígado constituye la localización más frecuente de **metástasis** de origen gástrico, mamario, pulmonar y, especialmente, colorrectal.

El 50% de los pacientes con tumores colorrectales desarrollan metástasis hepáticas a los cinco años del diagnóstico inicial. Sin embargo, son numerosos los casos en los que las metástasis hepáticas se descubren ya en el momento del diagnóstico del tumor primario. Dichas lesiones y la disfunción hepática que conllevan son la causa más importante de morbilidad y mortalidad de los pacientes con neoplasias gastrointestinales y de otros orígenes primarios.

Figura 2. Metástasis en pieza quirúrgica.



La resección quirúrgica es para numerosos autores el método estándar de tratamiento de los pacientes con neoplasias hepáticas, sean primarias o secundarias. Constituye el tratamiento de elección del CHC en el reducido subgrupo de pacientes sin cirrosis. Sin embargo, la literatura indica que, en el mundo occidental, la resección quirúrgica es posible tan sólo en el 5% de los pacientes cirróticos con CHC. La resección hepática parcial o total, seguida de este último caso de un trasplante hepático, sólo se puede realizar en el 10–20% de los pacientes con metástasis de carcinoma colorrectal y en el 10–15% de los pacientes portadores de hepatocarcinoma. Los criterios de irrecesabilidad más habituales son la multifocalidad tumoral, el tamaño excesivo de la lesión y una insuficiente funcionalidad hepática.

El trasplante hepático se ha convertido en la opción preferida por numerosos grupos para el tratamiento tanto de los CHC precoces como de los diagnosticados en pacientes con cirrosis avanzada, siempre que la probabilidad de metástasis sea escasa y no exista enfermedad extrahepática. El trasplante hepático realizado en pacientes seleccionados, aquellos con nódulo único ≤ 5 cm o menos de tres nódulos ≤ 3 cm de diámetro, obtiene buenos resultados, con una

tasa libre de recidiva del 82% y una supervivencia acumulada a los 4 años del 75%. Sin embargo, cuando se lleva a cabo en fases más avanzadas de la enfermedad, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es tan sólo del 10%.

Aunque la tasa de recurrencia, cercana al 15%, es significativamente menor que con la resección, la mortalidad quirúrgica es superior.

La terapia local ablativa se define como aquel conjunto de técnicas o procedimientos que conllevan la aplicación de un determinado estímulo terapéutico de forma selectiva y directa en el tumor. Pretenden así, preservar la mayor cantidad de tejido periférico sano.

Presenta una serie de ventajas respecto a los métodos tradicionales para el tratamiento de la patología tumoral:

- Permiten realizar destrucción del tumor a nivel local preservando el tejido sano circundante.
- Presentan una menor morbilidad.
- Se pueden aplicar con facilidad, en una o múltiples sesiones. Además supone menor sufrimiento por parte del paciente y una recuperación más temprana del mismo.
- Son más económicos que los métodos tradicionales. Requieren menos equipamiento y menor estancia hospitalaria.
- Requieren menor tiempo de anestesia y algunos sólo requieren anestesia local o sedación, por lo que supone menor riesgo para el paciente.

Se han desarrollado multitud de métodos, tanto físicos como químicos, que tienen como objetivo producir un área de necrosis tumoral circunscrita, evitando la resección del mismo.

La ablación tumoral mediante técnicas de origen térmico es un procedimiento relativamente reciente que permite la destrucción tumoral sin necesidad de resección, por ello, puede usarse tanto como alternativa a la misma o como técnica complementaria. La ventaja fundamental de la ablación tumoral térmica con técnicas de imagen es que se trata de una terapéutica mínimamente invasiva y por lo tanto puede realizarse en pacientes no candidatos a la resección quirúrgica, ya sea debido a su edad, reserva hepática inadecuada, presencia de comorbilidad o por la localización de la lesión.

Los procedimientos de ablación térmica incluyen:

- Coagulación con microondas.
- Fotocoagulación con láser.

- Ultrasonidos de alta intensidad (HIFU). La terapia ultrasónica ya fue descrita por el Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres en la sesión Inaugural en 1997.
- Inducción electromagnética e implantes ferromagnéticos.
- Quimioterapia hipertérmica.
- Inyección de suero salino a alta temperatura.
- Radiofrecuencia (RF).

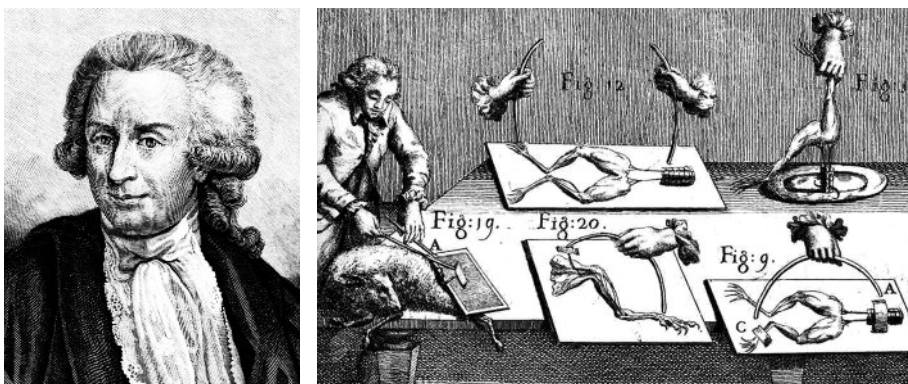
En los escritos de Aristóteles (400–500 a.C.), se encuentran observaciones del uso de la energía eléctrica con fines médicos. Se descubre que un hombre con pie gotoso se cura tras pisar un pez torpedo, animal que utiliza las descargas eléctricas en su defensa.

Luigi Galvani (1737–1798) realizó los primeros experimentos con la aplicación de electricidad sobre tejidos biológicos, siendo capaz de la estimulación de los músculos de una rana.

Descubrió que tras estimular eléctricamente la médula espinal de una rana se producía la contracción de sus músculos. Mientras estaba en contacto con un generador de electricidad estática aplicó el bisturí sobre el nervio crural y se produjo la contracción de toda la extremidad de la rana. Las aportaciones de Galvani fueron el descubrimiento del metal como conductor de la electricidad y los nervios como estructuras capaces de transmitir el impulso eléctrico.

Henry Cavendish demostró en 1776 que el pez torpedo generaba una corriente eléctrica que podía ser medida y capaz de producir una descarga con el contacto directo con el pez. Sus experimentos demostraron el fenómeno de capacitancia. Midió la potencia de la corriente poniéndola en contacto con su

Figura 3. Luigi Galvani.



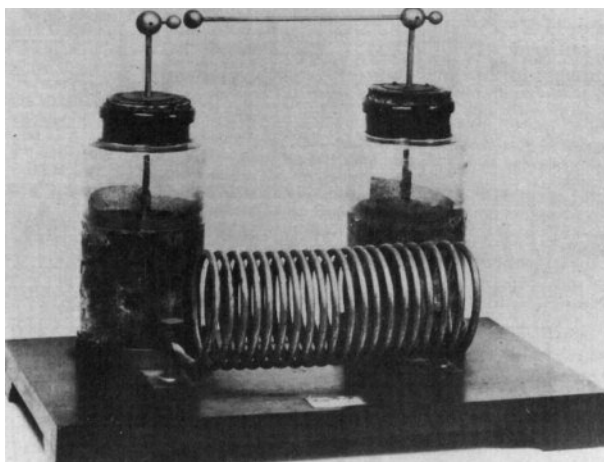
cuerpo y llegó a estimar la magnitud de la corriente por el dolor que sentía al recibir las descargas eléctricas.

El primer experimento en la destrucción de tejido vivo con radiofrecuencia se atribuye a d'Arsonval (1851 – 1940), quien en 1868 demostró que una corriente alterna mayor de 10 KHz podía pasar a través de tejido vivo sin causar excitación neuromuscular y producía aumento de la temperatura de los tejidos.

Los experimentos de D'Arsonval se publicaron en 1891 y pronto dieron lugar al desarrollo de nuevas técnicas para la aplicación del electrocauterio sobre los tejidos.

D'Arsonval construyó el primer generador de alta frecuencia de corriente alterna que consistía en 2 frascos de Leyden, que actuaban como condensadores, y una espiral metálica que actuaba como transformador. Utilizó su aparato para fulgurar pequeñas lesiones de la piel utilizando alta frecuencia (2 KHz a 2 MHz) y bajos voltajes. En un experimento curioso también utilizó la corriente inducida por un solenoide, que rodeaba al paciente, para tratar el dolor crónico.

Figura 4. Experimentos de d'Arsonval con frascos de Leyden.



Desde entonces las técnicas de destrucción por radiofrecuencia se han utilizado para hacer rizotomía, simpatectomía torácica y para tratar lesiones intracraneales, osteomas osteoides, menorragia funcional y estenosis ureterales asociadas a fístulas vesicovaginales.

En 1990 dos grupos liderados por Rossi y McGahan iniciaron los estudios sobre la destrucción de tumores hepáticos por medio de RF, utilizando la mis-

ma técnica que los neurocirujanos practicaban para la destrucción de tumores cerebrales.

Los siguientes avances fueron una mejora de los aspectos técnicos como el diseño de nuevas fuentes de RF mas potentes capaces de generar mas energía y electrodos capaces de disipar esa energía a los tejidos.

La radiofrecuencia es una terapia de ablación térmica que permite una adecuada destrucción del tumor preservando el parénquima hepático normal y las estructuras de alrededor.

Desde que la ablación por radiofrecuencia fue descrita como terapia local capaz de destruir tumores hepáticos malignos, radiólogos y cirujanos han mostrado un gran interés en esta técnica, que proporciona una forma de abordaje mínimo para el tratamiento de muchos pacientes que antiguamente se consideraban intratables.

Los resultados de varios estudios muestran que la ablación por radiofrecuencia permite un adecuado control local tumoral, con pocas complicaciones y consigue unas tasas de supervivencia aceptables. Además son técnicas con un coste mucho menor que la cirugía convencional.

Existen algunos ensayos randomizados recientes que comparan la RF con la resección quirúrgica para el tratamiento del HCC de pequeño tamaño, obteniendo cifras de supervivencia similar, considerando la RF como terapia de elección debido a su efectividad asociada a una menor tasa de complicaciones.

Los estudios hallados en la literatura sobre la eficacia y supervivencia de la ablación térmica de tumores hepáticos también presentan una clara preponderancia de la ablación con RF (sobre otros métodos de ablación).

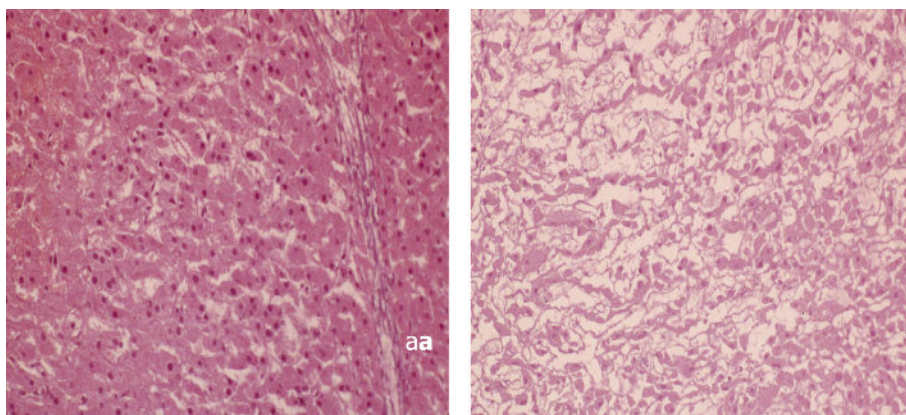
La técnica de la ablación por radiofrecuencia consiste en lograr la destrucción de la lesión tumoral mediante la elevación de la temperatura celular por encima del nivel de desnaturalización de las proteínas (por encima de 42 °C).

El daño térmico a nivel celular es directamente proporcional a la temperatura alcanzada por el electrodo y la duración de la aplicación.

Las áreas de necrosis creadas pueden ser irregulares siempre presentan una demarcación bien precisa y están rodeadas por un halo hemorrágico con reacción inflamatoria aguda que es bien visible a partir de la primera semana de tratamiento.

Meses después del tratamiento el área de necrosis será reemplazada gradualmente por tejido conjuntivo con retracción progresiva hasta desarrollar una cicatriz prácticamente invisible con el tiempo.

Figura 5. Imagen de una pieza histológica del efecto de la RF en el tejido (necrosis coagulativa POST-RF).

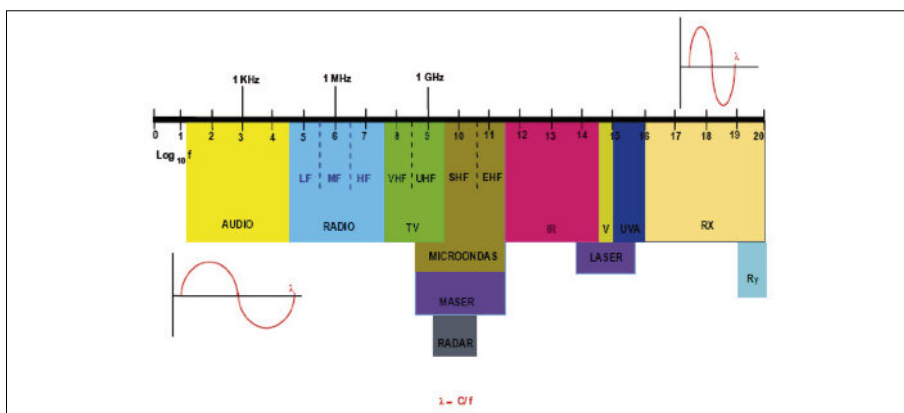


La RF forma parte del «espectro electromagnético», este término agrupa a todas las formas de ondas electromagnéticas que viajan por el espacio a la velocidad de la luz, desde las ondas de baja frecuencia, como las ondas de radio, hasta las de alta frecuencia, como la radiación gamma.

La RF ocupa la porción del espectro situada entre una frecuencia de 3 KHz y 300GHz.

La RF se podría resumir en una corriente eléctrica alterna con frecuencias desde 20KHz hasta 20MHz y una longitud de onda larga (aproximadamente de 650 m.).

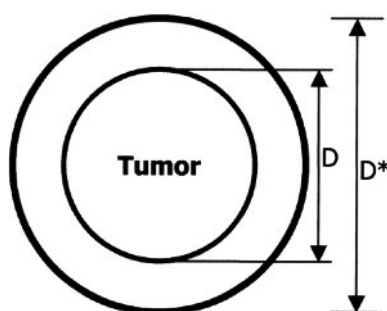
Figura 6. Espectro de ondas electromagnéticas.



La ablación tumoral por RF se hace generalmente con técnica monopolar. Se debe colocar en el paciente un electrodo neutro o de dispersión. El paciente forma pues, parte de un circuito cerrado constituido por el generador, la corriente de entrada a través de la aguja y la corriente de salida que se recoge en el electrodo de dispersión.

El generador suele tener una potencia que oscila entre 50 y 200 W. Este generador produce una corriente oscilante de alta frecuencia (400–500 KHz) dentro de los tejidos del paciente. Dada la alta resistencia eléctrica del cuerpo humano, se produce una marcada agitación iónica en los tejidos alrededor de la aguja de la corriente eléctrica oscilante. La agitación iónica produce calentamiento tisular por fricción alrededor del electrodo.

Figura 7. Este dibujo muestra el Modelo esquemático del volumen de ablación (D^*) efectivo, que debe ser el volumen del tumor (D) y además 1–2 cm de margen peritumoral (de seguridad).



Existen diferentes tipos de electrodos.

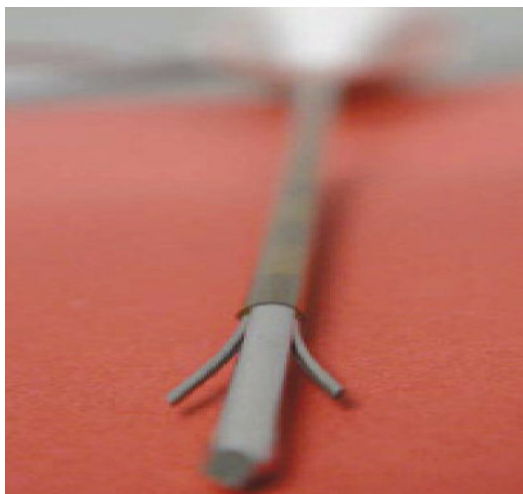
El electrodo híbrido cool-wet es un electrodo con sistema de enfriamiento interno (ICE) asociados a infusión de suero salino.

Se han realizado experiencias preliminares.

Se han realizado estudios experimentales, Lee et al, en hígado porcino, y Kim et al, ex vivo en hígado bovino, obteniendo volúmenes de coagulación mayores con un electrodo híbrido comparándolo con un electrodo con sistema de enfriamiento interno.

Por una parte existe una planificación para determinar si el paciente es un buen candidato. Generalmente usamos, en este contexto, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) para determinar el número de lesiones, su tamaño y localización, y sobre todo su relación con estructuras anatómicas críticas como los vasos portales, las vías biliares y el tubo digesti-

Figura 8. Electrodo híbrido cool-wet.



vo. El sistema de guía de la ablación tumoral por RF incluye prácticamente cualquier tipo de técnica de imagen, como los ultrasonidos, la TC o la RM. Finalmente, para la valoración de la eficacia del tratamiento se consideran la TC o la RM como las técnicas más indicadas.

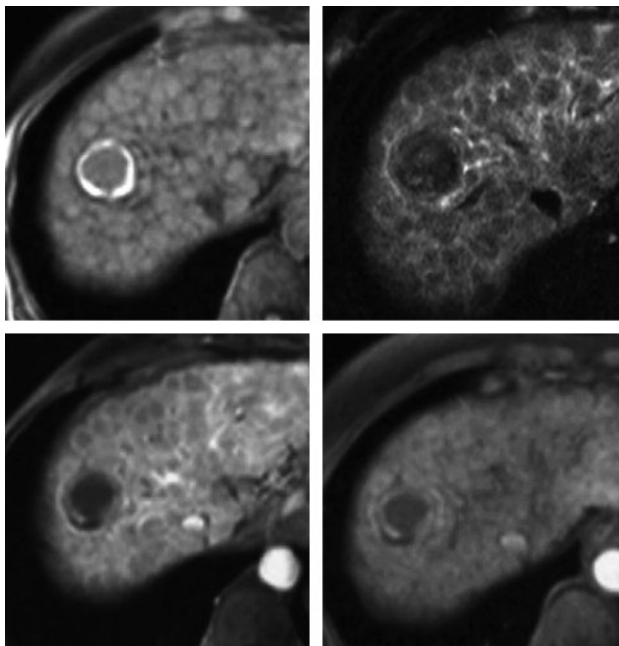
Aunque la ecografía es la mejor guía para realizar la RF no es útil para identificar la zona de necrosis coagulativa.

Generalmente la TC y la RM post-ablación se realizan a las 4 semanas del procedimiento. La captación periférica perilesional es un fenómeno transitorio muy frecuente en las primeras semanas post-RF debido a fenómenos hiperémicos y a la presencia de tejido de granulación peritumoral, por lo que no se recomienda realizar un control precoz. Posteriormente este tejido de granulación será reemplazado progresivamente por tejido fibrótico que irá disminuyendo de tamaño hasta llegar incluso a desaparecer. Así pues, por TC, en el primer control al mes se consideran criterios de buena respuesta la presencia de una tumoración hipovascular en todas las fases de mayor tamaño que la lesión inicial, sin áreas de hipervascularización residual.

Por RM se pueden valorar con más detalles los cambios post-RF, de forma que tras el tratamiento las lesiones aparecen hiperintensas en T1 debido a los cambios de necrosis coagulativa, hipointensas en T2 debido a los cambios de deshidratación y no se detecta captación tras la administración de gadolinio.

En fases más tardías las lesiones bien necrosadas involucionan y disminuyen de tamaño.

Figura 9. Valoración de la necrosis tumoral por RM.



La RM un mes después la RF demuestra un nódulo de CHC en el segmento VIII. La lesión es hiperintensa en T1 (A) con anillo periférico más hiperintenso en relación a cambios de necrosis coagulativa postratamiento. En T2 (B) la lesión es hipointensa y no se identifica realce patológico tras la administración de gadolinio en fase arterial (C) ni fase portal (D).

En los últimos años, la mejora de los métodos de imagen y la expansión de la radiología intervencionista han contribuido a un gran avance en el tratamiento de tumores mediante hipertermia localizada por radiofrecuencia.

OBJETIVOS

En este estudio, nuestro objetivo principal fue evaluar, mediante un estudio comparativo in vivo, la capacidad del nuevo electrodo cool-wet, diseñado como un electrodo cool-tip asociado a infusión de suero salino a una distancia de 2 mm, para crear volúmenes de coagulación mayores.

Contribuir al estudio de la eficacia y eficiencia del nuevo electrodo híbrido en hígado de cerdo in vivo.

Además, demostrar que las lesiones generadas por el nuevo electrodo cool-wet eran previsibles sin reducir la esfericidad de las zonas de coagulación.

Comparar el valor de la ecografía y RM como técnicas de imagen para la valoración de la lesión de necrosis por coagulación.

Este estudio se propone analizar los efectos del nuevo diseño de electrodo cool-wet que ha sido patentado por nuestro grupo y un electrodo cool-tip simple ya comercializado y de amplio uso en la práctica clínica, para la ablación por radiofrecuencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

La aplicación de RF se llevó a cabo en el hígado de 13 cerdos hembra adultos de raza ibérica con un peso medio de 35,46 Kg. (29–45 Kg.).

Se realizaron un total de 52 ablaciones.

- Grupo 1: electrodo cool-wet
- Grupo 2: electrodo simple

Dispusimos de un quirófano de cirugía experimental de la Unidad Mixta de Investigación de la Universidad de Zaragoza.

La sistemática de la sesión de radiofrecuencia incluye:

1. Preparación del campo quirúrgico con asepsia y antisepsia convencional.
2. Laparotomía media xifo-umbilical.
3. Aislamiento del hígado del resto de estructuras mediante compresas frías, con el fin de evitar posibles lesiones en órganos vecinos.
4. Disección del ligamento hepato-duodenal
5. Colocación del electrodo correspondiente a unos 4 cm de profundidad desde la superficie hepática, con un ángulo aguja-superficie hepática de unos 30°. El lugar de punción fue el centro del lóbulo.

En cada animal se utilizaron los dos electrodos (cool-tip y cool-wet) para reducir la variabilidad individual.

Realizamos una lesión por cada lóbulo hepático con alternancia de los dos métodos. Dado que existen 4 lóbulos en el hígado de cerdo se realizaron 4 ablaciones en cada animal (2 de cada método). Las lesiones se realizaron próximas a la cúpula hepática con el fin de obtener suficiente volumen de parénquima.

Se comenzó por el lóbulo lateral izquierdo y se continuó por los lóbulos colocados más a la derecha alternando los métodos.

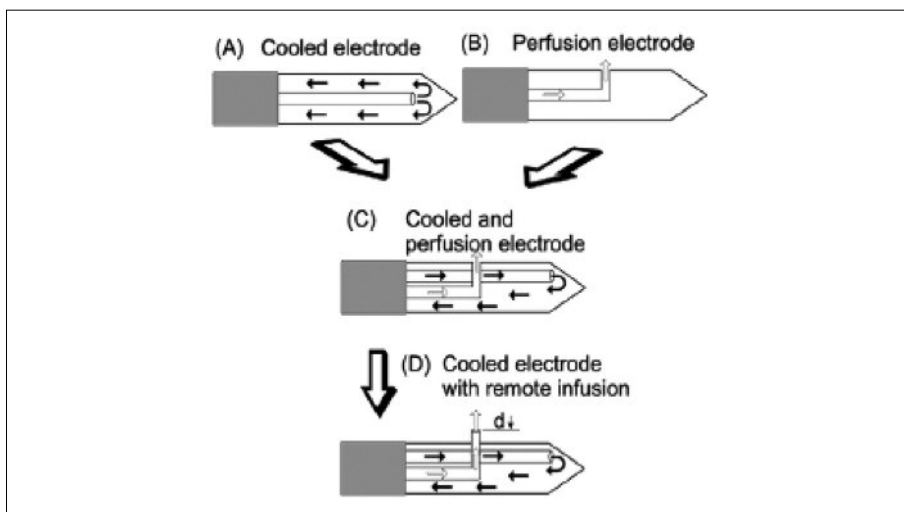
Dado que ni la perfusión sanguínea ni el tamaño de los lóbulos son homogéneos en el hígado porcino (por ejemplo, los lóbulos laterales suelen ser de menor tamaño y presentar menor perfusión que los centrales), para que la exposición fuera la misma en los dos grupos, en el primer lóbulo (lateral izquierdo) se aplicó el método resultante de la apertura de un sobre cerrado tomado al azar. Una vez insertado el electrodo y tras dos minutos de perfusión de suero salino, se comenzó la aplicación de radiofrecuencia.

En el Grupo 1: empleamos el nuevo aplicador cool-wet diseñado por nuestro grupo. Es un electrodo idéntico al cool-tip (sistema cerrado de refrigeración interna de la aguja), que además reparte en dos salidas el suero, a 2 mm de la aguja. La perfusión de salino fue de 6 ml/h. De manera que en la sesión de radiofrecuencia por cada una de las dos salidas la perfusión de suero salino (NaCl al 20 %) es de 3 ml/h. Las salidas de suero salino consisten en dos tubos expansibles de 14-gauge a través de las cuales se perfunde el suero. Para ello Se utilizaron 2 bombas de infusión de tipo jeringa para infusión de líquidos a flujo continuo.

En el Grupo 2: empleamos un aplicador cool-tip de 17-gauge y de 3 cm de longitud (Valleylab, Boulder, CO, USA), que presenta un sistema de enfriamiento interno con suero fisiológico a baja temperatura.

El sistema de refrigeración interna (común en ambos aplicadores) fue llevado a cabo por una bomba peristáltica Watson Marlow (Wilmington, MA, USA), que suministra suero fisiológico a 0 °C a un ritmo 20 ml/min.

Figura 10. Dibujo esquemático del funcionamiento del electrodo cool-wet.



Se utilizó un generador de RF CC-3 (radionics) con una frecuencia de 485 KHz y 200 W de potencia máxima. Empleamos corriente pulsada (standard en la clínica), es decir, con control de impedancia a máxima potencia.

El tiempo de ablación fue de 12 minutos para ambos grupos (es el tiempo que emplean la mayor parte de autores).

En el grupo 1 se perfundió suero salino a 6 ml/h.

El método de corriente pulsada permite suministrar la máxima potencia hasta que la impedancia se eleva por encima de 10 Ω del valor de base (fenómeno roll-off o parada). En este punto la potencia se apaga automáticamente para evitar un aumento de la temperatura local. Quince segundos más tarde, la potencia se activa automáticamente de nuevo, en un régimen de potencia inferior. Este algoritmo de pulsos permite mejorar el volumen de coagulación y la potencia suministrada.

Manejo del lóbulo de ablación

1. Laminación del hígado completo en láminas de 1 cm de espesor en sentido longitudinal, paralelo a su eje mayor y al trayecto del electrodo.

Se cortó el hígado una vez extraído del animal, comenzando perpendicular a la teórica línea del electrodo, y luego, en planos paralelos al mismo cada 1 cm con hoja larga especial.

2. Medimos los tres diámetros de la lesión con una cinta métrica.
3. Hicimos fotografías de cada lámina (rodaja) y colocamos una cinta métrica por ambas caras señalándolo siempre a la misma altura del fijador de cámara.

Luego lo tratamos digitalmente con el programa 3D doctor, que permite realizar una volumetría en 3D de la lesión.

El área lesionada se asimiló a una elipse, con tres dimensiones:

- Longitud a lo largo de la vía de inserción del electrodo (**Diámetro a**).
- El eje mayor en un plano perpendicular al anterior y a la superficie hepática y en el centro del electrodo (**Diámetro b**).
- Eje perpendicular a los dos anteriores y en el centro del electrodo (**Diámetro c**).

El volumen se calculó con la fórmula del elipsoide.

Se realizó ecografía como guía para la introducción del electrodo, así como para la visualización de la lesión hipertérmica durante el procedimiento. Una vez finalizadas las cuatro ablaciones (una en cada lóbulo hepático) se realizó

ecografía de cada lesión y se midieron los tres diámetros de la lesión coagulativa: diámetro a o axial (diámetro paralelo al electrodo) y los diámetros transversos (b y c; diámetros perpendiculares al electrodo). El volumen de la lesión (V US) fue calculado como $(1/6) \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c$ (volumen del elipsoide). Los tres valores se midieron por consenso entre dos observadores.

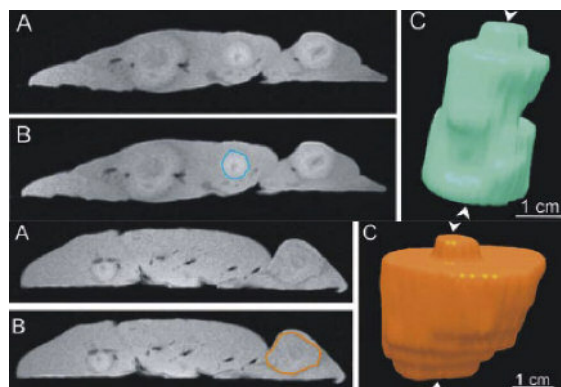
Tras la finalización de la sesión de radiofrecuencia se practicó resonancia magnética (RM) (General Electrics, 1,5 Teslas) del hígado extraído en monobloque. Se procedió a la colocación del hígado en la posición anatómica en decúbito supino. Se realizaron secuencias T1 axial (dual echo f SPGR) y axial T2 con supresión de la grasa (FRFSE).

Se midieron los tres diámetros de las lesiones y se calculó el volumen (V MRI) utilizando la fórmula del elipsoide.

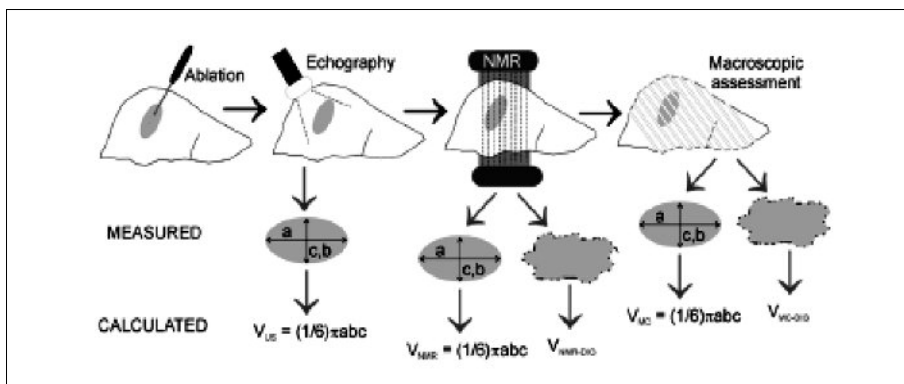
Como programa de reconstrucción volumétrica se utilizó el 3D Doctor. Para ello utilizamos las fotografías digitales de la lesión macroscópica (láminas de 1 cm de diámetro) y las imágenes de resonancia magnética (0.5 cm de espesor). El programa nos permite realizar reconstrucciones volumétricas de las lesiones, así como valorar su forma, regularidad, cálculo del volumen y superficie.

Las imágenes digitales de RM se procesaron con el Software, creando una lesión tridimensional. Para obtener una medición más precisa se realizó segmentación y alineación de las imágenes y se trazó el área perimetral de necrosis en cada imagen axial para generar la lesión volumétrica. Se obtuvo el volumen de coagulación (VMRI-DIG), en modo Complex, por reconstrucción de los perímetros trazados en cada sección.

Figura 11.



En la primera imagen, vemos el Volumen obtenido por reconstrucción volumétrica (C) de las imágenes de RM (A y B) de una lesión de coagulación del Grupo 2 (Cool-tip). Y en esta segunda imagen del Grupo 1 (cool-wet).

Figura 12.


Vemos el Dibujo esquemático del procedimiento. Diferentes técnicas empleadas para evaluar las características de la lesión de coagulación (en gris) y parámetros básicos para la obtención del volumen.

Se empleó el software de Radionics® para recoger las variables eléctricas: potencia, potencia media corregida y energía total. Adicionalmente las variables eléctricas se anotaron de manera manual cada minuto de ablación (hojas de recogida de datos).

Las siguientes **variables** fueron objeto de estudio:

- Potencia (W): inicial, media y final
- Potencia media corregida (W)
- Energía total (KJ)
- Energía volumétrica (J/cc)
- Intensidad (A): inicial, media y final
- N° de roll-offs
- Diámetros (a, b y c) (cm) à macroscópicamente, por ecografía y RM
- Volumen (cc) à macroscópicamente, por ecografía y RM
- Volumen de reconstrucción (cc): de la lesión macroscópica y RM
- Superficie de reconstrucción (cm²): de la lesión macroscópica y RM
- Relación superficie/volumen: de la lesión macroscópica y RM
- Esfericidad ($a/(a+b/2)$)

Estadística descriptiva:

Se mostraron, por grupos (cool-wet y CT), las diferentes variables incluyendo: Tamaño muestral (N), Media, Desviación estándar (DS), Intervalo de confianza (IC) del 95%, Coeficiente de variación (CV).

Estadística inferencial:

Se hizo estudio comparativo y de correlación entre grupos para variables de tipo continuo.

Se usó la prueba de Kolmogorov–Smirnov para determinar si las diferentes variables tenían una distribución normal.

El test de t de Student y la prueba de U de Mann–Whitney se utilizaron para determinar la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$), entre grupos.

También se usó análisis de regresión lineal entre las diferentes variables, obteniendo el coeficiente de regresión (r^2).

El estudio estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 17.0.

RESULTADOS

El número de roll-offs o número de paradas fue mucho menor en el Grupo 1 (aplicador cool-wet).

Los roll-offs fueron más espaciados en el tiempo en comparación con el Cool-tip

Por otra parte, en el grupo 1, se obtuvieron diferentes patrones de roll-off, mientras en el grupo 2, el número de roll-off era muy similar en todas las ablaciones.

La potencia media y la energía fueron significativamente mayores en el grupo del aplicador híbrido: la potencia fue un 117 % superior ($57,6 \pm 11,9$ W frente a $123,8 \pm 39,4$ W) y la energía un 122 % mayor ($41,5 \pm 8,62$ kJ frente a $91,5 \pm 20,9$ kJ). Además, para evitar el efecto de los períodos de parada (que fueron más frecuentes en el grupo 2) se incluyó el concepto de potencia media modificada. Este nuevo parámetro también fue un 34 % mayor con el aplicador híbrido ($110,4 \pm 14,0$ W frente a $146,7 \pm 14,4$ W).

El volumen de coagulación fue significativamente mayor en el Grupo 1, tanto en el cálculo sin reconstrucción ($19,54 \pm 11,53$ cm³ vs. $9,21 \pm 5,74$ cm³) como en el cálculo con reconstrucción volumétrica ($19,40 \pm 11,38$ cm³ vs. $9,16 \pm 5,62$ cm³). Con ambos métodos de medición, el volumen creado por el electrodo híbrido fue un 100% superior que con el Cool-tip.

Además de generar lesiones más voluminosas, éstas presentan una previsibilidad semejante, ya que presentan un coeficiente de variación similar (del 60 % frente al 70%, para los grupos 1 y 2, respectivamente).

En la práctica clínica habitual es muy importante la regularidad y esfericidad de las lesiones. Interesa la creación de lesiones que sean lo más regulares y esféricas posible. Para valorar estas características de las lesiones de ablación se calcularon dos variables: la relación superficie/volumen (regularidad) y la esfericidad (shape). Ésta última se define como el diámetro a dividido entre la mitad de la suma de los diámetros a y b ($a / [a+b] * \frac{1}{2}$).

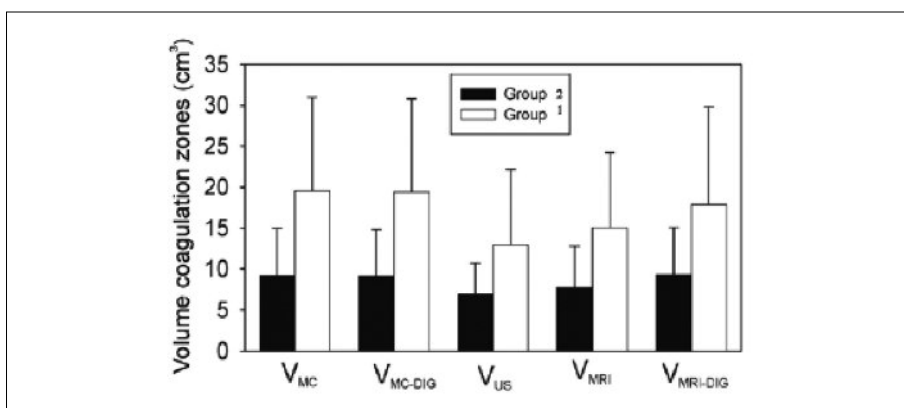
La relación superficie/volumen fue menor en el grupo 1 (COOL-WET), es decir, que para el mismo volumen, las lesiones presentan menor superficie. Las lesiones generadas por el grupo 1 fueron un 20% más regulares ($3,15 \pm 0,65$ vs. $3,38 \pm 0,82$) que las del grupo 2.

También la esfericidad, fue mayor en el grupo 1. Las lesiones creadas por el electrodo COOL-WET fueron un 20% más esféricas. El aplicador híbrido creó lesiones más esféricas ($1,54 \pm 0,50$) que el Cool-tip ($1,85 \pm 0,51$).

El cálculo del volumen de coagulación mediante ecografía fue mayor en el Grupo 1.

Los resultados obtenidos de la volumetría de las lesiones con RM fueron similares a los hallados en la valoración macroscópica. El volumen de coagulación fue significativamente mayor en el Grupo 1, tanto sin reconstrucción volumétrica ($15,03 \pm 9,21 \text{ cm}^3$ vs. $7,74 \pm 5,03 \text{ cm}^3$), como con reconstrucción ($17,87 \pm 11,95 \text{ cm}^3$ vs. $9,30 \pm 5,76 \text{ cm}^3$).

Figura 13. Volúmenes de coagulación (media $\pm$ desviación estándar), por Grupos.



V MC: volumen macroscópico (calculado con la fórmula del elipsoide), V MC-DIG: volumen de reconstrucción macroscópica, V US: volumen calculado con ecografía (calculado con la fórmula del elipsoide), V MRI: volumen calculado con RM (calculado con la fórmula del elipsoide), V MRI-DIG: volumen de reconstrucción con RM.

Los resultados obtenidos aportan un gran valor a la RM como técnica de imagen para la valoración de los diámetros y el volumen lesional. El valor de la resonancia, reflejado por la relación entre el valor obtenido por esta prueba y el gold estándar para la medición de las lesiones (medición macroscópica) expresado por el coeficiente de determinación (r cuadrado) es superior a 0,7.

El valor de la ecografía es bastante inferior. El valor de la ecografía expresado por el coeficiente de determinación (r cuadrado) es menor (menor a 0,5) de manera similar en ambos grupos.

DISCUSIÓN

La ablación tumoral mediante RF es un procedimiento relativamente reciente que permite la destrucción tumoral sin necesidad de resección, por ello, puede usarse tanto como alternativa a la misma o como técnica complementaria. La ventaja fundamental es que se trata de una terapéutica mínimamente invasiva y por lo tanto puede realizarse en pacientes no candidatos a la resección quirúrgica.

En los últimos años, la mejora de los métodos de imagen y la expansión de la radiología intervencionista han contribuido a un gran avance en el tratamiento de tumores mediante hipertermia localizada por radiofrecuencia.

Uno de los mayores problemas, todavía no resueltos, de los sistemas de aplicación de RF es el volumen lesional alcanzado. Esto se atribuye principalmente al rápido incremento de la impedancia eléctrica de la interfase electrodo-tejido cuando el tejido de alrededor del electrodo alcanza una temperatura superior a 100 °C y se carboniza. La carbonización actúa como un verdadero aislante que impide una mayor transmisión de energía y, como consecuencia, la lesión generada es menos voluminosa.

El desarrollo tecnológico en los últimos años ha permitido superar, en parte, estos problemas y obtener una mayor área de necrosis tumoral.

Los electrodos Cool-tip gracias a su sistema de refrigeración interna previenen la carbonización del tejido. Éstos se han utilizado ampliamente en la práctica clínica, porque son capaces de proporcionar una zona más previsible de la coagulación, mientras proporcionan el suficiente volumen de coagulación.

Desafortunadamente, el tratamiento de tumores hepáticos mayores de 2,5 cm de diámetro requieren múltiples ablaciones para tratar de necrosar el tumor con un margen adecuado de seguridad.

La perfusión de suero salino también supone un avance con respecto al uso de otros electrodos. El suero salino inyectado a través del propio electrodo actúa favoreciendo la conducción eléctrica modificando la conductividad de los tejidos. Una mayor conductividad consigue un mayor paso de corriente al tejido y, por lo tanto, mayor capacidad de calentamiento, proporcionándole una menor capacidad de desecación. Todo ello contribuye a la formación de lesiones más voluminosas.

El electrodo cool-wet creó lesiones más voluminosas que el electrodo Cool-tip (casi el 100%)

Por otro lado, ambos grupos mostraron similar coeficiente de variación (CV), lo que sugiere que la previsibilidad de las lesiones es similar para ambos aplicadores.

Estos resultados demuestran que el nuevo electrodo es capaz de generar volúmenes de coagulación mayores con al menos la misma predictibilidad que el Cool-tip.

Tanto la energía total depositada, como la potencia media, fueron mayores en el grupo 1, lo que contribuye de manera significativa en lograr volúmenes de coagulación mayores.

A pesar de estos resultados, el coeficiente de determinación de estas variables eléctricas con el volumen generado, fue bajo (aproximadamente del 20%). Estos datos se explican con la influencia del «efecto de disipación térmica» que ejercen los vasos próximos a la lesión coagulativa. Este efecto puede ser el factor más determinante en la forma y el volumen de la lesión. Además, cuanto mayor sea el volumen de coagulación, la probabilidad de encontrar grandes vasos sanguíneos también es mayor, especialmente en la cúpula de hígado (donde existe una mayor cantidad de tejido hepático). Este fenómeno puede explicar la variabilidad en los volúmenes de coagulación de las lesiones.

Las técnicas de imagen empleadas para la valoración volumétrica de la lesión presentaron un coeficiente de determinación alto con el volumen de la lesión calculado macroscópicamente. La ecografía presentó un coeficiente de determinación más bajo (con el volumen medido macroscópicamente) que la resonancia magnética (de 30% frente al 73%). Los resultados obtenidos aportan un gran valor a la RM como técnica de imagen para la valoración de los diámetros y el volumen lesional.

El diámetro transversal mínimo fue significativamente mayor en el Grupo 1. El diámetro transversal mínimo es un factor limitante que determina la efectividad de la ablación por radiofrecuencia asegurando un volumen de necrosis adecuado para conseguir un tratamiento eficaz del tumor.

La esfericidad de las lesiones es un factor al menos tan importante como el volumen de la lesión, ya que el tratamiento de tumores esféricos requiere una ablación esférica capaz de necrosar el tumor con un adecuado margen de seguridad. En nuestro estudio se obtuvieron valores de esfericidad mayores (más próximos a 1) en el Grupo 1, en comparación con el Grupo 2, lo que sugiere que las lesiones elípticas presentan una esfericidad mayor.

Igualmente es importante resaltar que tanto el aplicador híbrido como el Cool-tip son aplicadores de una sola aguja, por lo que requiere una única punción y permite el tratamiento de tumores con técnicas mínimamente invasivas como son la punción por vía percutánea y laparoscópica.

Por último, es necesario señalar que se trata de un estudio in vivo en hígados de cerdo sanos (sin enfermedad tumoral). Es sabido que el tejido tumoral presenta diferentes propiedades mecánicas y eléctricas que el tejido sano. El tejido tumoral presenta una menor influencia por el efecto disipador de calor por los vasos. Este efecto ejerce gran influencia sobre la forma y el tamaño de las lesiones generadas, por lo tanto, los resultados podrían llegar a ser mucho más alentadores.

CONCLUSIONES

El nuevo electrodo híbrido, diseñado como un electrodo cool-tip asociado a infusión de suero salino a una distancia de perfusión de 2 mm genera, en un modelo in vivo en hígado porcino, lesiones hipertérmicas de necrosis por coagulación más voluminosas (con un incremento del 100%) que las generadas por el electrodo cool-tip simple, con al menos la misma previsibilidad.

La resonancia magnética es una técnica de imagen de gran valor para la medición de las lesiones hipertérmicas, presentando una gran correlación (superior al 70%) con la medición macroscópica (gold standard).

EPÍLOGO

En este siglo XXI se esperan grandes avances en la Medicina. El trabajo en equipo y la multidisciplinaridad son requisitos indispensables en cualquier trabajo de investigación que persiga progresar en el diagnóstico y en el tratamiento de las enfermedades.

La colaboración entre cirujanos y radiólogos ha sido, es y será fundamental en la lección de las técnicas diagnósticas y terapéuticas en función de una correcta ponderación multidisciplinar de riesgos y ventajas, pensando siempre en el beneficio del enfermo.

Deseo expresar mi reconocimiento a los grandes cirujanos y radiólogos que forman o han formado parte de esta corporación. De manera especial, expreso también mi admiración al Dr. Fernando Burdío, eminente cirujano en este campo, y al Dr. Luis Ros, radiólogo prestigioso en la patología abdominal.

Recuerdo al Profesor Fernando Solsona en su discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias «La física también cura».

Como decía Hipócrates: «Lo que no se cura con medicamentos, se cura con el hierro; lo que el hierro no cura, lo hará el fuego; pero lo que el fuego no puede curar, se puede juzgar incurable».

Y para acabar, recordar que hace una semana, exactamente, conmemoramos el 5º centenario del nacimiento del médico y teólogo universal Miguel Servet, fallecido en la hoguera en 1553 en Ginebra por defender sus ideas religiosas. Desde aquí, mi modesto homenaje a este aragonés universal.

Muchas gracias a todos por su atención,

He dicho

BIBLIOGRAFÍA

ABDALLA, E.K.; VAUTHEY, J.N.; ELLIS, L.M.; et al.: «Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases». *Ann Surg*, 239:818–827. 2004.

ADLER, D.D.; GLAZER, G.M.; SILVER, T.M.: «Computed tomography of liver infarction». *AJR Am J Roentgenol*, 142:315–318. 1984.

AKAHANE, M.; et al.: «Complications of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Imaging Spectrum and Management». *RadioGraphics*, 25:S57–S68. 2005.

BECKINGHAM, I.J.; KRIGE, J.E.J.: «Liver tumors». *BMJ*, 322:477–480. 2001.

BILCHIK, A.J.; ROSE, D.M.; ALLEGRA, D.P.; BOSTICK, P.J.; HSUEH, E.; MORTON, D.L.: «Radiofrequency ablation: a minimally invasive technique with multiple applications». *Cancer J Sci Am*, 5:356–361. 1999.

BILCHIK, A.J.; WOOD, T.F.; ALLEGRA, D.P.: «Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies. Lessons learned. *The Oncologist*, 6:24–33. 2001.

BLEICHER, R.J.; ALLEGRA, D.P.; NORA, D.T.; WOOD, T.F.; FOSHAG, L.J.; BILCHIK, A.J.: «Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned». *Ann Surg Oncol*, 10:52–58. 2003.

BREEN, M.S.; LAZEBNIK, R.S.; FITZMAURICE, M.; et al.: «Radiofrequency thermal ablation: Correlation of hyperacute MR lesion images with tissue response». *J. Magn. Reson. Imaging*, 20:475–486. 2004.

BURDÍO, F.; BERJANO, E.J.; NAVARRO, A.; BURDÍO, J.M.; GÜEMES, A.; GRANDE, L.; SOUSA, R.; SUBIRÓ, J.; GONZALEZ, A.; CRUZ, I.; CASTIELLA, T.; TEJERO, E.; LOZANO, R.; DE GREGORIO, M.A.: «RF tumor ablation with internally cooled electrodes and saline infusion: what is the optimal location of the saline infusion?». *Biomed Eng Online*, 16:6:30. Jul 2007.

BURDIO, F.; BURDIO, J.M.; NAVARRO, A.; et al.: «Electric influence of NaCl concentration into the tissue in radiofrequency ablation». *Radiology*, 232(3):932. 2004. Author reply 932e933.

BURDÍO, F.; GÜEMES, A.; BURDÍO, J.M.; NAVARRO, A.; SOUSA, R.; CASTIELLA, T.; CRUZ, I.; BURZACO, O.; LOZANO, R.: «Bipolar Saline-enhanced Electrode for Radiofrequency Ablation: Results of Experimental Study of in Vivo Porcine Liver». *Radiology*, 229:447–456. 2003.

BURDIO, F.; NAVARRO, A.; BERJANO, E.J.; BURDÍO, J.M.; GONZALEZ, A.; GÜEMES, A.; SOUSA, R.; RUFAS, M.; CRUZ, I.; CASTIELLA, T.; LOZANO, R.; LEQUERICA, J.L.; GRANDE, L.: «Radiofrequency hepatic ablation with internally cooled electrodes and hybrid applicators with distant saline infusion using an in vivo porcine model». *Eur J Surg Oncol*, 34:822–830. 2008.

BUSCARINI, E.; BUSCARINI, L.: «Radiofrequency thermal blation with expandable needle of focal liver malignancies: omplication report». *Eur Radiol*, 14:31–37. 2004.

CHEN, M.; LI, J.; ZHENG, Y.; et al.: «A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma». *Ann Surg*, 243:321–328. 2006.

CHENG, B.Q.; JIA, C.Q.; LIU, C.T.; FAN, W.; WANG, Q.L.; ZHANG, Z.L.; Yi, C.H.: «Chemoembolization Combined With Radiofrequency Ablation for Patients With Hepatocellular Carcinoma Larger Than 3 cm: A Randomized Controlled Trial». *JAMA*, 299(14):1669–1677. 2008.

CHOI, D.; LIM, H.K.; KIM, M.J.; et al.: «Recurrent hepatocellular carcinoma: percutaneous radiofrequency ablation after hepatectomy». *Radiology*, 230:135–141. 2004.

DE BAERE, T.; DENYS, A.; WORD, B.J.; et al.: «Radiofrequency liver ablation: experimental com-parative study of water-cooled versus expandable systems». *AJR*, 176:187–192. 2001.

DE BAERE, T.; RISSE, O.; KUOCH, V.; DROMAIN, C.; SENGEL, C.; SMAYRA, T.; et al.: «Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors: AJR. *Am J Roentgenol*, 181:695–700. 2003.

DITTMAR, K.M.; XIE, J.; HUNTER, F.; et al.: «Pulsed high-intensity focused ultrasound enhances systemic administration of naked DNA in squamous cell carcinoma model: initial experience». *Radiology*, 235(2):541–546. 2005.

EBARA, M.; OKABE, S.; KITA, K.; et al.: «Percutaneous ethanol injection forsmall hepatocellular carcinoma: therapeuticefficacy based on 20-year observation». *J Hepatol*, 43:458–464. 2005.

ELIAS, D.; CAVALCANTI, A.; SABOURIN, J.C.; et al.: «Resection of liver metastasis from colorectal carcinoma: the real impact of the surgical margin». *Eus J Oncol*, 24:174–179. 1998.

ERCE, C.; PARKS, R.W.: «Interstitial ablative techniques for hepatic tumours». *Br J Surg*, 90:272–289. 2003.

FIGUERA, S.J.; BARRAU, V.; BURDÍO, F.; VALLS, C.; RUIZ, S.; LLADÓ, L.; VIGRAIN, V.: «Ablación por radiofrecuencia de tumores hepáticos». *Radiología*, 48(2):53–69. 2006.

FRENKEL, V.; OBEROI, J.; STONE, M.J.; et al.: «Pulsed high-intensity focused ultrasound enhances thrombolysis in an in vitro model». *Radiology*, 239(1):86–93. 2006.

GARCEA, G.; LLOYD, T.D.; AYLOTT, C.; MADDERN, G.; BERRY, D.P.: «The emergent role of focal liver ablation techniques in the treatment of primary and secondary liver tumours». *European Journal of Cancer*, 39:2.150–2.164. 2003.

GILLAMS, A.R.; LEES, W.R.: «Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients». *Eur Radiol*, 14:2.261–2.267. 2004.

GOLDBERG, S.; GAZELLE, G.; MUELLER, P.R.: «Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance». *Am J Roentgenol*, 174:323–30. 2000.

GOLDBERG, S.N.; AHMED, M.; GAZELLE, G.S.; et al.: «Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation–phantom porcine liver study». *Radiology*, 219:157–165. 2001.

GOLDBERG, S.N.; GAZELLE, G.S.; SOLVIATI, L.; et al.: «Radiofrequency tissue ablation. Increased lesion diameter with a perfusion electrode». *Acad Radiol*, 3:636–644. 1996.

GOLDBERG, S.N.; SOLBIATI, L.; HAHN, P.F.; et al.: «Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases». *Radiology*, 209:371–9. 1998.

HAEMMERICH, D.; LAESEKE, P.F.: «Thermal tumour ablation: devices, clinical applications and future directions». *Int J Hyperthermia*, 21(8):755–60. Dec., 2005.

HONDA, N.; GUO, Q.; HUCHIDA, H.; et al.: «Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors. An alternative to percutaneous ethanol injection». *Radiology*, 190:53–57. 1994.

HUANG, G.T.; LEE, P.H.; TSANG, Y.M.; et al.: «Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study». *Ann Surg*, 242:36–42. 2005.

KENNEDY, J.E.: «High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours». *Nat Rev Cancer*, 5(4):321–327. 2005.

KIM, B.S.; KIM, T.K.; KIM, J.S.; et al.: «Hepatic venous congestion after living donor liver transplantation with right lobe graft: two-phase CT findings». *Radiology*, 232:173–180. 2004.

KIM, S.H.; LIM, H.K.; CHOI, D.; LEE, W.J.; KIM, S.H.; KIM, M.J.; et al.: «Changes in bile ducts after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: frequency and clinical significance». *AJR Am J Roentgenol*, 183:1.611–7. 2004.

KIM, S.K.; SEO, J.W.: «Radiofrequency Ablation with a New Perfused-Cooled Electrode Using a Single Pump: An Experimental Study in Ex Vivo Bovine Liver». *Cardio-vasc Intervent Radiol*, 28(6):779. 2005.

LAESEKE, P.F.; SAMPSON, L.A.; HAEMMERICH, D.; BRACE, C.L.; FINE, J.P.; FREY, T.M.; WINTER, T.C. 3rd; LEE, F.T. Jr.: «Multiple-electrode radiofrequency ablation creates confluent areas of necrosis: in vivo porcine liver results». *Radiology*, 241:116–124. 2006.

LEE, J.M.; HAN, J.K.; CHANG, J.M.; et al.: «Radiofrequency Ablation of the Porcine Liver In Vivo: Increased Coagulation with an Internally Cooled Perfusion Electrode». *Acad Radiol*, 13:343–352. 2006.

LENCIONI, R.; CIONI, D.; CROCETTI, L.; et al.: «Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation». *Radiology*, 234:961–967. 2005.

LIM, H.K.; CHOI, D.; LEE, W.J.; et al.: «Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT». *Radiology*, 221:447–454. 2001.

LIVRAGHI, T.; GOLDBERG, S.; LAZZARONI, S.; MELONI, F.; IERACE, T.; SOLBIATI, L.; et al.: «Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions». *Radiology*, 214:761–8. 2000.

LIVRAGHI, T.; GOLDBERG, S.; LAZZARONI, S.; MELONI, F.; SOLBIATI, L.; GAZELLE, G.S.: «Small hepato-cellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection». *Radiology*, 210:655–61. 1999.

LIVRAGHI, T.; MELONI, F.; DI STASI, M.; ROLLE, E.; SOLBIATI, L.; TINELLI, C.; ROSSI, S.: «Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?». *Hepatology*, 47(1):82–9. Jan 2008.

LLOVET, J.M.; BEAUGRAND, M.: «Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects». *J Hepatol*, 38:S136–S149. 2003.

LLOVET, J.M.; VILANA, R.; BRU, C.; BIANCHI, L.; SALMERON, J.M.; BOIX, L.; et al.: «Increased risk of tumor seeding after percutaneous RF ablation for single hepatocellular carcinoma». *Hepatology*, 33:1.124–9. 2001.

LU, D.S.K.; YU, N.C.; RAMAN, S.S.; et al.: «Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation». *Hepatology*, 41:1.130–1.137. 2005.

MARÍN-HARGREAVES, G.; AZOULAY, D.; BISMUTH, H.: «Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results». *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 47:13–27. 2003.

MAZZAFERRO, V.; BATTISTON, C.; PERRONE, S.; et al.: «Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study». *Ann Surg*, 240:900–909. 2004.

MERKLE, E.; GOLDBERG, S.; LEWIN, J.: «Effect of supraparamagnetic MR contrast agents on radiofrequency ablation». *Radiology*, 212:459–66. 1999.

MIAO, Y.; NI, Y.; YU, J.; et al.: «An ex vivo study on radiofrequency tissue ablation: increased lesion size by using an “expandable-wet” electrode». *Eur Radiol*, 11:1.841–7. 2001.

MULIER, S.; MULIER, P.; NI, Y.; MIAO, Y.; DUPAS, B.; MARCHAL, G.; et al.: «Complications of RF coagulation of liver tumors». *Br J Surg*, 89:1206–22. 2002.

OSHOWO, A.; GILLAMS, A.; HARRISON, E.; LEES, W.R.; TAYLOR, I.: «Comparison of re-section and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases». *Br J Surg*, 90:1240–1243. 2003.

PATTERSON, E.J.; SCUDAMORE, C.H.; OWEN, D.A.; NAGY, A.G.; BUCZKOWSKI, A.K.: «Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size». *Ann Surg*, 227:559–65. 1998.

PORRETT, P.M.; PETERMAN, H.; ROSEN, M.; et al.: «Lack of benefit of pretransplant locoregional hepatic therapy for hepato-cellular cancer in the current MELD era». *Liver Transplantation*, 12:665–673. 2006.

RHIM, H.; YOON, K.; LEE, J.M.; CHO, Y.; CHO, J.S.; KIM, S.H.; et al.: «Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings». *Radiographics*, 23:123–34. 2003.

ROSSI, S.; DI STASI, M.; BUSCARINI, E.; QUARETTI, P.; GARBAGNATI, F.; SQUASSANTE, L.; PATIES, C.T.; SILVERMAN, D.E.; BUSCARINI, L.: «Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer». *AJR Am J Roentgenol*, 167:759–768. 1996.

SATO, M.; TOKUI, K.; WATANABE, Y.; LEE, T.; KOHTANI, T.; NEZU, K.; et al.: «Generalized intraperitoneal seeding of hepatocellular carcinoma after microwave coagulation therapy: a case report». *Hepatogastroenterology*, 46:2.561–4. 1999.

SHIBATA, T.; YAMAMOTO, Y.; YAMAMOTO, N.; et al.: «Cholangitis and liver abscess after percutaneous ablation therapy for liver tumors: incidence and risk factors». *J Vasc Interv Radiol*, 14:1.535–1.542. 2003.

SOLBIATI, L.; GOLDBERG, S.N.; IERACE, T.; LIVRAGHI, T.; MELONI, F.; DELLANOCE, M.; SIRONI, S.; GAZELLE, G.S.: «Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes». *Radiology*, 205:367–373. 1997.

SOLBIATI, L.; IERACE, T.; TONOLINI, M.; COVA, L.: «Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound». *Eur J Radiol*, 51 Suppl:S19–23. 2004.

SOLBIATI, L.; LIVRAGHI, T.; GOLDBERG, S.N.; et al.: «Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients». *Radiology*, 221:159–166. 2001.

SOLSONA, F.: *La Física también cura*. Discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias de Zaragoza, 2008.

SCHWARZ, R.E.; SMITH, D.D.: «Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population». *Am J Surg*, 195(6):829–836. 2008.

TATEISHI, R.; SHIINA, S.; TERATANI, T.; et al.: «Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1000 cases». *Cancer*, 103:1.201–1.209.

TOBAJAS, M.P.: *Nuevo electrodo híbrido en el tratamiento de las neoplasias hepáticas mediante ablación por radiofrecuencia. Experiencia in vivo en hígado porcino*. Tesis doctoral, 2010.

VARELA, M.; SALA, M.; LLOVET, J.M.; BRUIX, J.: «Treatment of hepatocellular carcinoma: is there an optimal strategy?». *Cancer Treatment Reviews*, 29:99–104. 2003.

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

VOGL, T.J.; MULLER, P.K.; MACK, M.G.; STRAUB, R.; ENGELMANN, K.; NEUHAUS, P.: «Liver metastases: interventional herapeutic techniques and results, state of the art». *Eur Radiol*, 9:675–684. 1999.

YAO, F.Y.; FERRELL, L.; BASS, N.M.; BACCHETTI, P.; ASCHER, N.L.; ROBERTS, J.P.: «Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria». *Liver Transpl*, 8:765–774. 2002.

YOON, H.K.; SONG, H.Y.; SUNG, K.B.; et al.: «Percutaneous hot saline injection the-rapy: Effectiveness in large hepatocellular carcinoma». *J Vasc Interv Radiol*, 10:477–482. 1999.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 20 DE OCTUBRE DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

LA VERSATILIDAD GENÉTICA Y PATOGÉNICA
DE E. COLI COMO AMENAZA A LA
SALUD PÚBLICA

POR EL
ILMO. SR. D. FRANCISCO J. CASTILLO GARCÍA
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE
CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA Y DECANO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



Ilmo. Sr. D. Francisco J. Castillo García.

LA VERSATILIDAD GENÉTICA Y PATOGENICA DE *E. COLI* COMO AMENAZA PARA LA SALUD PÚBLICA

En la primavera de 2011 se produjo, principalmente en Alemania, un brote epidémico de colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico (SUH) producido por una cepa del serotipo O104:H4 de *E. coli*, que generó una gran alarma social, alimentada por la prensa y propiciada por una política informativa de las autoridades germanas poco rigurosa, causó un importante quebranto económico en algunos países, entre ellos y de modo destacado el nuestro, y supuso un desafío muy importante para las autoridades sanitarias y la comunidad científica internacional.

El Instituto Robert Koch dio por finalizado el brote, el 26 de julio de 2011. Se notificaron en total 3.799 casos y hubo 42 fallecidos. Clínicamente se pueden diferenciar 3.078 casos de enfermedad diarreica sanguinolenta entre los que se produjeron 16 defunciones y 721 casos adicionales con evolución a SUH de los que fallecieron 26 pacientes.

Para describir los hechos acaecidos e intentar extraer las lecciones que hemos de aprender de cada experiencia nueva a la que nos enfrentamos, intentaremos responder ordenadamente las preguntas que nos fueron surgiendo a medida que teníamos conocimiento de los hechos acaecidos.

EL CULPABLE: *ESCHERICHIA COLI* Y SU PAPEL COMO COMENSAL Y PATÓGENO

El género *Escherichia*, que es indistinguible de *Shigella*, tanto si se compara por técnicas de hibridación de DNA, como si se analizan genomas completos, alberga seis especies: *Escherichia albertii*, *Escherichia blattae*, *Escherichia coli*, *Escherichia fergusonii*, *Escherichia hermannii*, and *Escherichia vulneris*. Excepto *E. blattae* que forma parte de la biota digestiva de las cucarachas, el resto se aíslan de muestras clínicas y pueden producir patología humana.

La especie más importante y mejor conocida es *E. coli*, que es el comensal anaerobio facultativo más frecuente y predominante de la microbiota intestinal del hombre y numerosos mamíferos. Estas cepas comensales, que establecen

una relación con el huésped que es mutuamente beneficiosa para ambos, pueden producir patología fuera del intestino comportándose como oportunistas que aprovechan la disminución en las defensas del huésped para desarrollar infecciones clínicas.

Junto a las cepas comensales encontramos cepas patógenas, capaces de producir infecciones en huéspedes normales porque albergan genes que codifican determinantes de patogenicidad que promueven su virulencia. Entre las cepas patógenas primarias pueden distinguirse, por la localización de las infecciones que producen, dos categorías de *E. coli* patógenos: extraintestinales y enteropatógenos o diarreagénicos.

Dentro de la primera categoría se incluyen dos grupos patogénicos, o patotipos, bien caracterizados: los uropatógenos y los productores de sepsis y meningitis. Los uropatógenos pertenecen a un número reducido de serogrupos O y causan la mayoría de las infecciones urinarias de vías altas y bajas que se adquieren en la comunidad, porque producen un conjunto variado y variable de adhesinas, toxinas, aerobactinas y otros determinantes de patogenicidad cromosómicos y plasmídicos que garantizan su papel patógeno. Los patotipos relacionados con la producción de sepsis y meningitis, particularmente en neonatos, pertenecen también a un reducido número de serogrupos O y producen con mucha frecuencia una cápsula de tipo K1. Albergan genes específicos de virulencia que les permiten alcanzar el SNC sin rotura aparente de la barrera hematoencefálica, a través de la invasión de las células endoteliales de los vasos sanguíneos más distales.

GRUPOS Y CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS PATOTIPOS ENTEROPATÓGENOS DE *E. COLI*

Los *E. coli* enteropatógenos se clasifican, de acuerdo con sus factores de virulencia, en cinco patotipos universalmente admitidos como productores de diarrea: enteroinvasivos (EIEC), enterotoxigénicos (ETEC), enteropatógenos (EPEC), productores de toxina de Shiga (STEC) y enteroagregativos (EAEC). Se han descrito otros patotipos, como los difusamente adherentes (DAEC), que habiéndose identificado en pacientes con diarrea y poseyendo algún mecanismo patogénico diferente, no reproducen la enfermedad experimentalmente y/o no se han asociado a la producción de brotes epidémicos.

Los patotipos enteropatógenos de *E. coli* tienen algunas características peculiares que interesa destacar.

1. Pertenecen a un número limitado de serotipos que suelen ser diferentes para cada categoría patogénica. Esta asociación no es excluyente, de modo que algunos serotipos se identifican en más de un patotipo. Por

otra parte, no todas las cepas de un serotipo potencialmente patógeno poseen y/o expresan los genes de virulencia, lo que limita el valor del serotipado para el diagnóstico clínico de casos aislados de diarrea.

2. Las diferencias en el mecanismo patogénico de la diarrea que producen dependen de los determinantes de patogenicidad que sintetizan y definen cuadros clínicos diferentes e identificables.
3. También presentan caracteres epidemiológicos diferenciales en lo que se refiere a reservorios y dosis infectante, de modo que aunque todos se transmiten por vía feco-oral, la importancia de los mecanismos directos e indirectos de transmisión es distinta, lo que influye en la capacidad de propagación y en la prevalencia y distribución regional y poblacional de los casos.
4. Los genes que codifican los determinantes de la virulencia se localizan en islas de patogenicidad cromosómicas, en plásmidos o en bacteriófagos lisogénicos y pueden movilizarse y transferirse entre diferentes cepas. La plasticidad genética y patogénica que les confiere la capacidad de transferencia horizontal y, por tanto, de adquisición en vida de determinantes de patogenicidad, hace particularmente preocupante el papel patógeno que pueden desempeñar y la amenaza evolutiva que potencialmente representan para la salud pública.
5. Esta capacidad para adquirir o perder genes de virulencia y su ligazón con la capacidad patógena, hace plantearse la necesidad de conjugar en el diagnóstico microbiológico, además de la detección del agente, la caracterización de aquellos genes que son necesarios para expresar la virulencia. Sin olvidar que el trasiego de genes de resistencia y su recolección en transposones y plásmidos puede crear cepas productoras de infecciones difícilmente tratables.

QUÉ PASÓ LA PRIMAVERA DE 2011 EN ALEMANIA

Antecedentes: cuál era la situación en Europa respecto a las infecciones por STEC

***Informe epidemiológico de 2007 del ECD
(actual ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control)***

Entre 1995 y 2002 se duplicó la incidencia registrada de infecciones producidas por cepas STEC, pasando de 1,4 a 3,2 casos por 100.000 habitantes. En los años siguientes la incidencia se estabilizó.

En 2005 se notificaron 5.215 casos en 25 países, lo que supone una incidencia global en la UE de 1,17 casos por 100.000 habitantes.

La incidencia más elevada se registró en los menores de 4 años (9,4/100.000) y no se encontró diferencia significativa en la distribución por sexo (0,49/100.000 en las mujeres y 0,46/100.000 en los hombres).

La distribución estacional de los casos mostró un incremento claro en el número de casos registrados en los meses más cálidos con un pico en el mes de septiembre.

En 2.165 casos se identificaron los serotipos STEC incriminados, con una clara prevalencia del serotipo O157, responsable del 80% de los casos. Otros serotipos identificados fueron 026 (8%), 0103 (6%), 091 (4%), y 0145 (2%).

Sobre la sensibilidad antibiótica de los aislados, la mayoría de las cepas fueron sensibles a ciprofloxacino y cefotaxima y el 66% de 888 cepas estudiadas fueron resistentes a sulfamidas.

Información epidemiológica de 2009 del ECDC

En 2009 se comunicaron 3.573 infecciones por STEC en la UE de los que, aproximadamente, la mitad fueron causados por el serotipo O157:H7.

Desde 2008, tan solo se registraron 8 casos de infección por STEC del serotipo O104 en la UE: en Austria (1 caso en 2010), Bélgica (2 casos en 2008), Dinamarca (1 caso en 2008), Noruega (3 casos en 2009), and Suecia (1 caso en 2010); además tres de los casos fueron importados. Entre 2004 y 2009 Alemania y Austria informaron algunas muestras positivas para STEC O104 de alimentos y de animales. De cualquier modo el serotipo O104:H4 implicado en el brote de 2010 se ha identificado con muy baja frecuencia a nivel mundial.

Cuándo se tuvo conocimiento de la existencia de un brote

El 22 de mayo de 2011, Alemania informó a través del sistema de alertas sanitarias de la Comisión Europea (EWRS) la detección de un aumento de casos de gastroenteritis hemorrágica y SUH en el norte del país. En ese momento se habían notificado unos 30 casos y no había ninguna información sobre la fuente de infección. La investigación posterior del brote establecería como fecha de identificación de los primeros casos el 2 de mayo.

Cuáles fueron las principales características epidemiológicas del brote (tiempo, lugar, edad y sexo de los casos)

Durante la primera semana de mayo el número de casos nuevos identificados según la fecha de comienzo de la diarrea fue de uno a dos casos dia-

rios, a partir del 9 de mayo se produjo un incremento sostenido de la incidencia que alcanzó su máximo el 16 de mayo con 39 casos notificados. En la semana del 16 al 23 de mayo el número de casos nuevos se estabiliza en una meseta, que señala la cumbre del brote, para iniciar un descenso que de forma lenta y sostenida agotaría la curva epidémica a principios de junio.

Se registraron casos en todos los estados alemanes y en numerosos países europeos, fundamentalmente nórdicos, e incluso en EEUU y Canadá, en pacientes que residían o habían visitado recientemente Alemania. Más del 95% de los casos se produjeron en Alemania y dos terceras partes se acumularon en cinco estados del norte de Alemania.

Casi nueve de cada diez pacientes con SUH (88%) eran adultos mayores de 20 años y casi tres cuartas partes (71%) del sexo femenino. Esta distribución es particularmente sorprendente porque los datos acumulados sobre los casos registrados en Alemania entre 2006 y 2010 muestran que solo entre el 1,5 % y el 10% de los casos se producen en adultos y no hay diferencias por sexo.

En resumen, el brote fue inusual por su importante magnitud, el más grande de los registrados en Alemania y uno de los mayores a nivel mundial, por la alta tasa de SHU y por la alta tasa de ataque en mujeres adultas, cuando los grupos de alto riesgo habituales en estos brotes son los niños pequeños y los ancianos.

Como ya se ha indicado, en un informe de 26 de julio de 2011 el Instituto Robert Koch da por finalizado el brote. Se notificaron en total 3.799 casos y hubo 42 fallecidos. Clínicamente se pueden diferenciar 3.078 casos de enfermedad diarreica sanguinolenta entre los que se produjeron 16 defunciones y 721 casos adicionales con evolución a SUH de los que fallecieron 26 pacientes.

Cómo se intentó identificar el origen del brote: la fuente de infección y/o los vehículos de transmisión

Basados en un estudio de cohortes de casos y controles realizado en Hamburgo, que incluyó 25 casos y 96 controles, se sugirió que el origen del brote podría estar relacionado con la ingesta de hortalizas que se consumen crudas, concretamente pepino, tomate y lechuga. Las autoridades sanitarias alemanas aconsejaron evitar el consumo de estos productos el día 2 de junio. El análisis microbiológico de muestras de los alimentos sospechosos no permitió identificar la cepa causante del brote.

Estudios posteriores centrados en la zona donde se habían acumulado más casos sugirieron como vehículo de transmisión el consumo de brotes orgánicos, recomendando las autoridades sanitarias evitar su consumo con fecha 10 de junio. Se llegó incluso a localizar una granja en la Baja Sajonia, cerca de Ham-

burgo, dedicada al cultivo de brotes de soja como posible origen de la cepa epidémica, que tampoco se aislaría en los controles microbiológicos realizados al efecto. Entre tanto, se produjo una reducción drástica en la aparición de casos nuevos a partir del 6 de junio y finalmente se relacionó el brote con el consumo de semillas de alholva importadas de Egipto, sin que haya llegado a aislarse la cepa epidémica en un vehículo alimentario implicado en el brote.

La generación de sucesivas alertas por las autoridades sanitarias alemanas recomendando dejar de consumir diferentes alimentos sin que hubiera datos fehacientes de su implicación en el brote perjudicó gravemente el consumo y el comercio, generando pérdidas muy importantes, sobre todo para la agricultura y, en particular, para los exportadores españoles de hortalizas. La situación llevó a intervenir a las autoridades de la UE en demanda de mayor rigor en la comunicación a los medios y en la generación de alertas y limitaciones al tráfico y comercio de alimentos.

Cuál fue la identificación inicial de la cepa productora del brote

Los informes publicados inicialmente por el Instituto R. Koch, identifican el agente causal del brote como una cepa de *E. coli* serotipo O104:H4, productora de toxina de Shiga, lo que unido a los cuadros de colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico que presentaban los enfermos más graves, llevó a pensar que el brote obedecía a la propagación epidémica de una cepa del patotipo STEC. Sin embargo, tanto algunas de las características epidemiológicas descritas, como el estudio genético y molecular de los determinantes de patogenicidad adicionales presentes en las cepas epidémicas, despertó algunas dudas respecto al agente productor del brote y su pertenencia a alguno de los patotipos bien caracterizados de *E. coli* enteropatógenos.

Estudios posteriores, en los que se produjo la colaboración de diferentes centros de distintos países, permitió identificar de modo más completo la cepa epidémica, encontrando en ella genes y determinantes propios de las cepas de *E. coli* pertenecientes a dos patotipos diferentes: STEC y EAEC

Cuáles son los determinantes de patogenicidad y la patogenia de las infecciones por STEC

La patogenicidad de las cepas STEC es multifactorial. En primer lugar, la colonización e infección intestinal está ligada a la presencia del gen *eae*, situado en el locus LEE (locus enterocyte effacement) presente en una isla de patogenicidad cromosómica. Además producen una o dos toxinas de Shiga (Stx1 y Stx2), codificadas por genes de profagos que lisogenizan a la bacteria. Estas toxinas se unen a su receptor, que es un glicolípido particular, la globotriaosilceramida (Gb3 y Gb4) presente en los enterocitos, tras lo que se absorbe distribuyéndose

se en el organismo a través de la sangre. La toxina actúa sobre el ARN ribosomal 28S y produce un bloqueo de la síntesis proteica que conduce a la muerte celular. Tiene actividad citotóxica, enterotóxica y neurotóxica. Los receptores para la unión de la toxina se encuentran además de en los enterocitos, en el endotelio vascular, los glomérulos renales y el SNC, lo que explica las dianas orgánicas en las que puede producirse daño y, por tanto, repercusión clínica.

Se ha descrito además la presencia de un plásmido de 60-MDa, también denominado pO157 porque es muy frecuente en los aislados clínicos del serotipo O157:H7, que también podría influir en la virulencia de las cepas STEC a través de la síntesis de hemolisinas y factores de adherencia.

Cuáles son los determinantes de patogenicidad y la patogenia de las infecciones por EAEC

Este patotipo está integrado por cepas diarreagénicas de *E.coli* que no segregan LT ni ST (enterotoxinas citotónicas propias de ETEC) y exhiben un patrón agregativo de adherencia a células Hep-2 característico (en forma de ladrillos apilados). En la patogenia desempeñan un papel crítico las fimbrias de adherencia agregativa (AAF) que permiten la colonización del colon e íleon terminal y cuya expresión está regulada por el gen *aggR*, localizado en un gran plásmido de virulencia denominado pAA.

La infección se asocia con diarrea acuosa, a menudo persistente, de más de 14 días de duración. Causa brotes de diarrea en niños y en adultos. Se ha identificado como agente muy frecuente de diarrea en población infantil de países en desarrollo y en algunos estudios se ha encontrado como causa frecuente de diarrea en pacientes con SIDA. Es el segundo agente más frecuente de diarrea del viajero, después de las cepas ETEC.

Características epidemiológicas de las cepas STEC y de las cepas EAEC

Las infecciones por STEC son zoonosis, que tiene su reservorio fundamental en diversas especies animales desde las que, ocasionalmente, pueden llegar al hombre. El reservorio más importante son herbívoros rumiantes, especialmente el ganado vacuno, pero también colonizan el intestino del ganado ovino y caprino. La transmisión se efectúa por vía feco-oral a través de mecanismos directos, como el contacto con el ganado o sus excrementos, e indirectos, principalmente consumo de alimentos o agua contaminados. También es posible la transmisión interhumana por contacto directo, de hecho, en el curso de algunos brotes epidémicos se ha comprobado que, aproximadamente, el 20% de todos los casos son infecciones secundarias que surgen en pacientes relacionados con casos primarios. No obstante más del 85% de las infecciones humanas por cepas STEC se relacionan con el consumo de alimentos contaminados, sien-

do relativamente frecuente la presencia de cepas STEC pertenecientes a diversos serotipos en productos cárnicos y en lácteos. Los vegetales que se consumen crudos y han sido contaminados durante su cultivo o en el curso de su almacenamiento, distribución o procesamiento, incluyendo la transmisión cruzada entre alimentos, también son vehículos de infección.

Dada la frecuente presencia de estas cepas en la biota intestinal del ganado destinado al consumo es importante mantener niveles apropiados de higiene en las granjas y vigilar la estricta aplicación de medidas de control en todo el proceso de la cadena alimentaria.

Como ya se ha indicado, son muy numerosos los serotipos que pueden producir las toxinas de Shiga, pero de entre ellos destacan: O26, O103, O111, O145, O104 que, junto a O157:H7, se han propuesto recientemente para su inclusión en la nómina de los adulterantes, lo que implica que han de ser objeto de medidas de vigilancia especiales para aumentar la seguridad de los alimentos cárnicos vacunos. La industria considera innecesario este cambio en las medidas vigentes, sin base científica suficiente y con elevación de los costes, que finalmente repercutirán en el consumidor.

La importancia de los mecanismos directos de transmisión en una infección del grupo hídrico, está en estrecha relación con la muy baja dosis infectante que es necesaria para iniciar una infección clínica, que en el caso de las cepas STEC es de apenas 100 microorganismos.

A diferencia de las cepas STEC las cepas del patotipo enteroagregativo (EAEC) producen infecciones de cadena homóloga y su reservorio parece ser exclusivamente humano. Lógicamente, esta sustancial diferencia epidemiológica tiene repercusión en la distribución de las infecciones y las poblaciones afectadas.

Todas las características epidemiológicas del brote producido por el serotipo O104:H4 señalan la vía alimentaria como principal mecanismo de transmisión. No obstante, se han publicado evidencias firmes acerca del papel desempeñado por la transmisión interhumana en la génesis de casos secundarios, comprobados en el estudio del brote, incluyendo propagaciones intrafamiliares, infección nosocomial e infección adquirida en el laboratorio. Esta constatación ha llevado a reforzar las medidas preventivas inicialmente propuestas con medidas complementarias de higiene personal que tratan de evitar la transmisión a los convivientes y al personal sanitario que atiende a los pacientes.

Características diferenciales en los determinantes de patogenicidad de la cepa productora del brote

Gracias a un intercambio rápido de información y de cepas, con la colaboración internacional de diferentes centros, se pudo conocer y caracterizar en poco tiempo la cepa productora del brote, que combinaba de forma tan in-

frecuente como inesperada caracteres propios de las cepas EAEC con la capacidad para sintetizar toxina de Shiga. Fenotípicamente la cepa fermenta el sorbitol y produce betaglucuronidasa.

Entre otros genes característicos de las cepas de patotipo enteroagregativo (EAEC), detectados mediante PCR en la cepa epidémica, destaca *aggA* que codifica el componente principal de la adhesina AAF/I, asociada a la capacidad de formar biopelículas y hemaglutinar eritrocitos humanos. La cepa alberga también el gen *iutA* que codifica un receptor para aerobactina presente en el 80% de las cepas patógenas extraintestinales (ExPEC) aisladas de pacientes con sepsis de origen urinario.

Estamos pues ante una cepa EAEC que ha adquirido el bacteriófago que le permite producir toxina de Shiga, merced a la presencia, en concreto, del gen *stx2a/vtx2a*. Estas peculiares características podrían explicar la inesperada virulencia en una cepa STEC que no posee la isla de patogenicidad responsable de la colonización e infección intestinal. El fenotipo de adherencia propio de las cepas EAEC habría permitido a esta cepa de *E.coli* O104:H4 colonizar la mucosa intestinal con tanta eficiencia como lo hacen las cepas STEC productoras de intimina (*eae*-positivas).

Como señalan Scheutz F y col., el diferente mecanismo de adhesión podría explicar que la cepa epidémica cause cuadros graves con más frecuencia en adultos que en niños, lo que es inusual en el SUH asociado a STEC: los niños y los adultos podrían diferir en su sensibilidad para la adherencia y/o colonización por esta cepa EAEC, sin excluir que las diferencias observadas en la tasas de SUH en niños y adultos puedan ser reflejo de diferencias en la exposición a las fuentes o vehículos de infección.

Finalmente, se comprobó que la cepa producía la betalactamasa de espectro extendido CTX-M-15, que junto a otros mecanismos de resistencia, confieren al aislado un perfil de multiresistencia antibiótica.

En el mismo trabajo se describe un método sencillo de selección de la cepa epidémica en muestras clínicas y una técnica de PCR en tiempo real para su detección en alimentos.

Cuáles son las principales características clínicas y evolutivas de las infecciones por STEC y qué peculiaridades se detectaron en el brote

Las infecciones por STEC suelen cursar como cuadros leves y autolimitados de diarrea con dolor abdominal, náuseas y vómitos, que pueden evolucionar a colitis hemorrágica con diarrea sanguinolenta y febrícula. Del 2 al 10% de los pacientes desarrollan un síndrome urémico hemolítico (SUH) con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo renal agudo. Esta grave

complicación se produce con más frecuencia en los niños menores de cinco años y en pacientes de edad avanzada. Generalmente el cuadro se desarrolla una semana después del comienzo de la diarrea. La mortalidad se sitúa en torno al 3–5% de los casos y entre el 10% y el 30% de los afectados desarrollan complicaciones, fundamentalmente insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial. El SUH se produce con más frecuencia cuando la cepa infectante produce la toxina de Shiga tipo 2 (Stx2).

La experiencia clínica acumulada en el brote dibuja algunas peculiaridades respecto a la experiencia anterior. Los casos graves evolucionan en tres fases: en el momento del ingreso el 20% de los pacientes presentan un cuadro de diarrea acuosa y el 80% tienen diarrea sanguinolenta. Al cabo de 3–5 días de evolución, el 25% de los pacientes con colitis hemorrágica desarrollan signos de SUH (hemólisis, trombocitopenia y pruebas de función renal alteradas). A los 3–10 días el 50% de los pacientes con SUH experimentan síntomas neurológicos graves, incluso aquéllos en los que se producía una mejoría en la evolución de los marcadores de SUH. De modo que pacientes que parecían mejorar empeoraban de nuevo y en algunos casos, tras ser dados de alta, tenían que reingresar a los 3–4 días. Los síntomas neurológicos oscilaron desde desorientación leve y disociación cognitiva a estupor o incluso convulsiones graves. Sorprendentemente, para la gravedad clínica, el examen neurorradiológico solo revelaba alteraciones leves, cuando no era normal. Se han descrito también complicaciones infrecuentes, como necrosis isquémica del colon en un paciente con colitis hemorrágica que no desarrolló SUH y que requirió de hemicolectomía para su resolución.

La gravedad de la colitis hemorrágica que obligaba a ingresar a muchos de los afectados y, muy especialmente, la frecuente evolución a SUH, que requería ingreso en unidades de cuidados intensivos, plasmaféresis y/o diálisis, produjo una situación de presión asistencial que complicó el funcionamiento de los servicios sanitarios en las regiones con mayor número de casos.

Qué dificultades plantea el diagnóstico etiológico de la colitis hemorrágica y el SUH

Diagnóstico microbiológico de E. coli O157:H7

Entre las cepas STEC destaca por su importancia clínica y epidemiológica el serotipo O157:H7. Este serotipo es el que se aísla con más frecuencia de los pacientes, el que se asocia más a menudo con la complicación más temible, el SUH, y el mejor dotado en cuanto a determinantes de patogenicidad, siendo portador habitual del plásmido pO157.

La presencia en este serotipo de caracteres fenotípicos fácilmente detectables y diferenciales respecto a otras cepas de *E. coli*, ha permitido elaborar es-

trategias diagnósticas sencillas y asequibles a los laboratorios de microbiología clínica, que, básicamente, utilizan el coprocultivo en un medio selectivo y diferencial, basado en la incapacidad del serotipo O157 para fermentar el sorbitol y para crecer en presencia de telurito y de algunos antibióticos como cefixima. Por ello se utilizan el agar MacConkey sorbitol con cefixima y telurito o el mismo medio suplementado con rhamnosa y cefixima. También se han comercializado medios cromogénicos que, con una estrategia similar, facilitan la distinción de las colonias de este serotipo, que se identifica de forma definitiva mediante pruebas bioquímicas y serotipado con un antisuero comercial.

Diagnóstico microbiológico de E. coli no-O157 productores de toxina de Shiga

La utilización en numerosos estudios de estrategias diagnósticas que permiten detectar la toxina de Shiga, mediante métodos inmunológicos, o los genes que la codifican, mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, y el serotipado de las cepas aisladas, ha permitido establecer que el serotipo O157 es el más importante, pero no el único, de los más de 150 serotipos de *E. coli* que se han identificado como productores de toxina de Shiga. Se calcula que la prevalencia en alimentos contaminados de las cepas STEC no-O157, duplica a la encontrada para el serotipo O157:H7, aunque suponen solo la mitad de los casos en los que se produce el SUH. En consonancia con esta apreciación, algunos estudios sugieren que las infecciones por STEC de serotipos no-O157 son menos graves.

Un informe de 2008 basado en los datos recogidos en 2007 por la red americana de vigilancia FoodNet, indicaba una incidencia de casos confirmados por cultivo de STEC O157 y no-O157 de 1,2 (545 casos) y 0,57 (260 casos) por 100.000 habitantes, respectivamente. El informe de 2010, elaborado con datos de 2009, señalaba una incidencia algo menor para las infecciones por O157 (0,99 por 100.000; 459 casos) y estable para los casos producidos por STEC no-O157 (0,57 por 100.000; 264 casos).

Estos estudios, y los llevados a cabo en otros países, vienen a reivindicar un papel creciente e importante de los serotipos no-O157 en la producción de casos y brotes de diarrea y, consiguientemente, la necesidad de implementar métodos de diagnóstico que permitan su detección en los laboratorios de diagnóstico clínico.

En octubre de 2009 los CDCP (Centers for Disease Control and Prevention) recomendaron a los laboratorios clínicos investigar, en todas las muestras de heces recibidas para la detección de bacterias enteropatógenas habituales, la presencia de STEC (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5812a1.htm>). Para llevarlo a cabo, se recomendaba, para todas las heces de pacientes con dia-

rra adquirida en la comunidad, cultivar en un medio selectivo para *E. coli* O157:H7 y, además, investigar mediante inmunoensayo la presencia de toxina de Shiga, con el fin de detectar las cepas STEC no-O157. También se aconsejaba que esta detección de la toxina de Shiga se hiciera a partir de cultivos de enriquecimiento en caldo, tras incubación de 18 horas, más que por examen directo de las heces. Aunque también es válida como estrategia diagnóstica la detección de los genes *stx1* y *stx2*, las herramientas disponibles para su investigación no son aplicables para su incorporación a la rutina asistencial habitual ni se dispone de métodos homologados.

Repercusiones en los laboratorios de Microbiología Clínica: presente y futuro

Implementar en la labor asistencial de los laboratorios de Microbiología Clínica una estrategia como la indicada tiene repercusiones muy importantes en el coste de los coprocultivos, tanto por el incremento del trabajo del personal, como por el uso de nuevos reactivos. Como consecuencia, la adopción de este cambio no ha sido universal, ni siquiera en USA, donde persiste una viva polémica acerca de la necesidad o conveniencia de su implantación.

Probablemente, en el futuro, la investigación de enteropatógenos en heces se realizará mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos lo que facilitaría una investigación simultánea y muy exhaustiva de la etiología de la diarrea. Por el momento, parece juicioso explorar, mediante estudios locales de incidencia, la utilidad y rendimiento de las técnicas disponibles para, en función de la importancia real de estas infecciones, decidir si han de introducirse en la rutina asistencial, si deberían realizarse solo bajo sospecha clínica y/o epidemiológica, es decir, con solicitud específica, o incluso, si es posible diseñar unos criterios selectivos que ayuden a escoger solo algunas muestras en las que la detección positiva es más probable.

Diagnóstico microbiológico de la cepa epidémica E. coli O104:H4

En el caso concreto del brote producido por el serotipo O104:H4, cuando se caracterizó la cepa se pudo conocer que fermentaba el sorbitol, por lo que no resultaba útil para seleccionar colonias sospechosas el agar MacConkey con sorbitol. Sin embargo, se aprovechó la resistencia a cefalosporinas de amplio espectro que confería a la cepa la producción de CTX-M-15, para la preparación de un medio de cultivo selectivo adicionado de antibióticos.

La pauta de actuación a seguir en los laboratorios de Microbiología españoles con las heces de casos sospechosos fue establecida por las autoridades sanitarias en los siguientes términos: «Respecto al aislamiento de este microorganismo, el serogrupo O104 es fenotípicamente indistinguible de las cepas de

E. coli que se encuentran habitualmente en nuestro organismo. Para su aislamiento se recomendaría: Si el paciente presenta diarrea sanguinolenta las heces deberán sembrarse en un medio sólido (agar McConkey, agar McConkey sorbitol). A partir de la masa del crecimiento se deberá detectar la presencia de verotoxinas mediante técnicas generalmente basadas en PCR. Ante un resultado positivo, se deberá realizar un nuevo cultivo en aislamiento, seleccionar de 10 a 50 colonias con morfología de *E. coli* y volver a realizar la detección de las verotoxinas hasta encontrar la colonia positiva que se pasará a seroagrupar y caracterizar. En el caso de paciente con SHU además de lo anterior, debería buscarse la presencia de las verotoxinas en heces ya que en ocasiones la carga bacteriana es pequeña con riesgo de obtener cultivos negativos. Si los laboratorios clínicos no tienen capacidad para diagnosticar este tipo de *E. coli* se debería remitir la placa del coprocultivo original o la muestra clínica (en caso de SHU no atribuible a otras patologías) a un laboratorio que si pueda llevar a cabo este tipo de caracterización».

Qué pautas y criterios orientaron el tratamiento etiológico

Hay que empezar señalando que en el caso del brote producido por la cepa O104:H4, el posible tratamiento antibiótico podría verse dificultado al tratarse de una cepa resistente a betalactámicos, excepto carbapenems, sulfonamida, estreptomina, tetraciclina y trimetoprim, y poseer una sensibilidad disminuida a ácido nalidíxico y amoxicilina/ácido clavulánico.

El perfil de resistencia a betalactámicos es consecuencia de la producción de una betalactamasa de espectro extendido de tipo CTX-M, concretamente CTX-M-15, uno de los enzimas que ha alcanzado una difusión más amplia, junto a CTX-M-1 y CTX-M-32 en toda Europa. Inicialmente se identificó en la India y en la actualidad es frecuente su recuperación en cepas de origen comunitario y de infecciones relacionadas con asistencia sanitaria. Su exitosa dispersión se ha relacionado con la propagación de clones específicos y la transferencia epidémica de los plásmidos que albergan el gen *bla*CTXM-15. Sin olvidar que la coselección, consecutiva a la presencia simultánea de otros genes de resistencia, también propicia la expansión de estas cepas.

Aunque no hay un criterio definitivamente asentado acerca de la conveniencia o no del tratamiento con antimicrobianos, a falta de estudios de eficacia clínica amplios y controlados, se asume mayoritariamente que los antibióticos pueden resultar más perjudiciales que beneficiosos para el manejo de estas infecciones. En diferentes estudios se apunta que son más frecuentes las complicaciones y la evolución a SUH en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico. Posiblemente la razón hay que buscarla en la mayor liberación de toxinas propiciada por la lisis bacteriana consecutiva al

tratamiento bactericida y/o el desequilibrio de la flora que propiciaría una mayor multiplicación del agente y absorción de la toxina.

También se admite que no deberían usarse en estos pacientes fármacos inhibidores de la motilidad intestinal, porque se ha evidenciado que constituyen un factor de riesgo para la gravedad y progresión de la infección. En este caso la inhibición de un mecanismo defensivo natural como es el peristaltismo, retrasaría el aclaramiento intestinal de los microorganismos, favoreciendo la multiplicación local y la absorción de la toxina.

En fases muy preliminares de investigación se encuentran otras posibles estrategias terapéuticas, como la que persigue diseñar análogos estructurales de los receptores de la toxina de Shiga (Gb3) para absorberla en el intestino y evitar el daño celular. En el campo de la prevención se ha pensado en la construcción de vacunas que combinen el desarrollo de la inmunidad local (fimbrias de adherencia, intimina,...) y sistémica (toxinas Stx).

El Centro de Coordinación de Alertas y emergencias Sanitarias español publicó unas recomendaciones, basadas en los acuerdos de un panel de expertos alemán reunido por sociedades científicas, que se sintetizan en los siguientes puntos:

- No deben de usarse antibióticos como las fluorquinolonas y el cotrimoxazol ni tampoco aminoglucósidos ni fosfomicina.
- Si es necesario tratamiento antibiótico bajo el juicio clínico en determinados pacientes, por ejemplo, pacientes que presenten enfermedad invasiva debida a STEC o a una sobreinfección, debe de usarse carbapenem como mejor elección.
- Si es necesario por otras razones el tratamiento antibiótico, los nuevos macrólidos y la rifampicina también se consideran seguros, aunque sigue habiendo una gran controversia.
- En pacientes con persistencia de la colonización por ECEH, enfermedad grave y progresión clínica, pero sin indicación de tratamiento antibiótico sistémico, la rifaximina puede ser una opción útil y segura para la erradicación de ECEH en el tracto intestinal, mientras que el uso de antibióticos por vía oral como los aminoglucósidos no está recomendado debido a los datos contradictorios de los estudios.

Qué hubo de nuevo en el brote: qué preguntas surgen, qué hipótesis se abren

Como ya se ha comentado, los genes que codifican los determinantes de la virulencia de los patotipos entéricos de *E. coli* se localizan en islas de patoge-

nicidad cromosómicas, en plásmidos o en bacteriófagos lisogénicos y esto hace que puedan movilizarse y transferirse entre diferentes cepas. La plasticidad genética y patogénica que les confiere esta capacidad de transferencia horizontal y, por tanto, de adquisición en vida de determinantes de patogenicidad, hace particularmente preocupante el papel patógeno que pueden desempeñar y la amenaza evolutiva que potencialmente representan para la salud pública.

Los temores que albergaba la comunidad científica, sustentados en la versatilidad patogénica y evolutiva de *E. coli*, de cara a la eventual emergencia de nuevos patotipos o nuevas combinaciones de genes de virulencia en vectores transferibles, han tenido su plasmación, o al menos se han reflejado, en la reciente epidemia de diarrea, colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico que se propagó en Alemania y, generalmente como casos importados, en otros países.

La caracterización genética y fenotípica de la cepa epidémica ha puesto de manifiesto que pueden combinarse genes y determinantes de patogenicidad para producir cepas, que exhibiendo una notable capacidad epidémica, aúnan nuevas expresiones de virulencia y resistencia antibiótica.

Por otra parte, esta capacidad para adquirir o perder genes de virulencia y su ligazón con la capacidad patógena, hace plantearse la necesidad de conjugar en el diagnóstico microbiológico, además de la detección del agente, la caracterización de aquellos genes que son necesarios para expresar la virulencia. Sin olvidar que el trasiego de genes de resistencia y su recolección en transposones y plásmidos puede crear cepas productoras de infecciones difícilmente tratables.

El análisis de la experiencia obtenida plantea numerosos interrogantes y abre hipótesis que solo la investigación podrá ayudar a responder para elaborar estrategias y armas que permitan enfrentar con mayor éxito futuras amenazas.

BIBLIOGRAFÍA

ASKAR, M.; FABER, M.S.; FRANK, C.; et al.: «Update on the ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) serotype O104, Germany, May 2011». *Euro Surveill.* 16(22): 19.883. 2011 <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19883>

BOSILEVAC, J.M.; KOOHMARAIE, M.: «Prevalence and characterization of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from commercial ground beef in the United States». *Appl Environ Microbiol*, 77:2.103–2.112. 2011.

CENTRO DE COORDINACIÓN DE ALERTAS Y EMERGENCIAS SANITARIAS. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad: «Actualización de la situación del brote de casos de infección por *E. coli* enterohemorrágico en Alemania». Informe 06/06/11. 2011.

CORDESMEYER, S.; PEITZ, U.; GÖDDE, N.; KASPER, H.U.; HOFFMANN, M.W.; ALLEMEYER, E.: «Colonic ischaemia as a severe Shiga toxin/verotoxin producing *Escherichia coli* O104:H4 complication in a patient without haemolytic uraemic syndrome, Germany, June 2011». *Euro Surveill* 16(25): 19.895. 2011. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19895>

DENAMUR, E.: «The 2011 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 German outbreak: a lesson of genomic plasticity». *Clin Microbiol Infect*, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03620.x. 2011.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INFECTIOLOGIE E.V. ROBERT-KOCH-INSTITUTE (www.rki.de): «EHEC infection and antibiotic therapy». Position paper, 4/06/11. 2011.

EUROSURVEILLANCE EDITORIAL TEAM: «New European research project to respond to unexpected epidemic threats such as *Escherichia coli*». *Euro Surveill*, 16(32):19.939. 2011. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19939>.

FRANK, C.; FABER, M.S.; ASKAR, M. et al.: «Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011». *Euro Surveill*. 16(21):19.878. 2011. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19878>.

FRANK, C.; WERBER, D.; CRAMER, J.P.; et al.: «Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. Preliminary report». *N Engl J Med*, doi 10.1056/nejmoa1106483 *nejm.org*. 2011. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/EJMoa1106483>

GUILLIGAN, P.H.; MARCON, M.J.; KISKA, D.L.; RIDDELL, S.W.: «Point-Counterpoint. Should all stools be screened for Shiga toxin-producing *Escherichia coli*?». *J Clin Microbiol*, 49:2.390-2.397. 2011.

HAURI, A.M.; GÖTSCH, U.; STROTMANN, I.; et al.: «Secondary transmissions during the outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104 in Hesse, Germany, 2011». *Euro Surveill*, 16(31):19.937. 2011. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19937>

HERMOS, C.R.; JANINEH, M.; HAN, L.L.; MCADAM, A.J.: «Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: diagnosis and clinical manifestations of O157:H7 and non-O157:H7 infection». *J Clin Microbiol*, 49:955-959. 2011.

IMAMOVIC, L.; MUNIESA, M.: «Quantification and evaluation of infectivity of Shiga toxin-encoding bacteriophages in beef and salad». *Appl Environ Microbiol*, 77:3.536-3.540. 2011.

KUIJPER, E.J.; SOONAWALA, D.; VERMONT, C.; VAN DISSEL, J.T.: «Household transmission of haemolytic uraemic syndrome associated with *Escherichia coli* O104:H4 in the Netherlands, May 2011». *Euro Surveill*, 16(25): 19.897. 2011. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19897>

MINISTERIO DE SANIDAD POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD. MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III: «Procedimiento para la detección de casos asociados al brote de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga 2 O104:H4». Informe 5/07/11. 2011.

NATARO, J.P.; BOPP, C.A.; FIELDS, P.I.; KAPER, J.B.; STROCKBINE, N.A.: *Escherichia, Shigella, and Salmonella. Manual of Clinical Microbiology*. 10th Edition. Volume I, Section II. Ed J. Versalovic. ASM Press. Chicago (IL), 2011. USA.

NATARO, J.P.; KAPER, J.B.: «Diarrheagenic *Escherichia coli*». *Clin Microbiol Rev*, 11:142–201. 1998.

RASKO, D.A.; WEBSTER, D.R.; SAHL, J.W.; et al.: «Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany». *N Engl J Med*, doi 10.1056/nejmoa1106920 *nejm.org*. 2011.

ROBINS-BROWNE, R.M.; HARTLAND, E.L.: «*Escherichia coli* as a cause of diarrhea». *J Gastroenterol Hepatol*, 17:467–475. 2002.

SCHEUTZ, F.; MØLLER NIELSEN, E.; FRIMODT-MØLLER, J.; et al.: «Characteristics of the enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin- producing *Escherichia coli* O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, May to June 2011». *Euro Surveill*, 16(24): 19.889. 2011. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19889>.

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 26 DE OCTUBRE DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL LÓPEZ PÉREZ

VALENTÍN CARDERERA: UN ARAGONÉS
DECISIVO EN LA CONSERVACIÓN DEL
PATRIMONIO ESPAÑOL DESDE EL SIGLO XIX

POR EL
ILMO. SR. D. FERNANDO ALVIRA BANZO
ACADÉMICO NUMERARIO
DE LA REAL ACADEMIA DE NOBLES Y BELLAS ARTES DE SAN LUIS

*Publicado en tomo aparte.

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 3 DE NOVIEMBRE DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

MICROCIRUGÍA EN LA CIRUGÍA DE LA MANO

POR EL
DR. D. PEDRO MARQUINA SOLA
JEFE DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA DE LA MANO Y MICROCIRUGÍA
DEL HOSPITAL MAZ DE ZARAGOZA

PRESENTADO POR EL
EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO
ACADÉMICO NUMERARIO



Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado.

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

Ilmas. Sras. e Ilmos. Sres. Académicos.

Sras. y Sres. Compañeros y amigos.

Nuevamente honor y distinción me hace esta Real Institución, al permitirme ocupar esta tribuna para introducir, narrar y descubrir ante Vds. las características humanas, científicas, culturales y técnicas de un colega, de un compañero, antiguo discípulo, además amigo, que en el día de hoy nos ilustrara con un tema tan atrayente como Microcirugía de la Mano Personaje inquieto, rápido de pensamiento sorprendente en la acción, que sabe manejar sus conocimientos, su destreza y su arte en beneficio de sus semejantes, de sus enfermos.

Trataremos utilizando el tiempo de que disponemos, de analizar los caminos, la trayectoria seguida por nuestro conferenciante de hoy, el Dr. Pedro Marquina Sola hasta llegar al momento en que nos encontramos.

Plutarco decía que «El cerebro no es un vaso para llenar, sino una lámpara para encender».

Pedro Marquina Sola, nace y con la ayuda parental, enciende la llama de su cerebro en Zaragoza el 5 de Mayo de 1952, curiosamente el mismo día, pero años después que Karl Marx y Eugenia de Montijo.

Su infancia discurre entre Zaragoza, Fustiñana y Bronchales, de sus genes navarros, heredo ya en su inquieta infancia, el amor a la música, tanto instrumental como vocal. En Bronchales ciudad de origen árabe su personalidad navarro aragonesa se ungió con la sensibilidad y elegancia del arte musulmán de Ben Razin rey de Taifa que aunque dominaba Bronchales tuvo que aceptar el vasallaje al poder militar de los cristianos.

Su primer contacto con la enseñanza fue en el colegio de Santa Rosa, donde adquirió las bases fundamentales de convivencia y respeto, en mi opinión las mas importantes, que le abrieron las puertas para continuar en el colegio de El Salvador de Jesuitas en Zaragoza, donde curso estudios de bachillerato. Ciertas tendencias castrenses de su primera juventud lo condujeron a realizar el Preuniversitario en la academia Proa, centro docente de reconocido prestigio en esta ciudad. Sin causa aparentemente justificada, pero que hemos in-

vestigado cambió su uniformada disposición por su generoso y humanitario cerebro en beneficio de la medicina y después de la cirugía.

Su inclinación por la Medicina, esta llena de anécdotas, aunque se manifestó desde muy joven, como consecuencia de la veneración por un médico de cabecera, que según consta en los anales había salvado la vida a un hermano mayor, curándolo de una meningitis.

Audaz, enérgico, generoso, intrépido, y esforzado son cualidades que el tiempo ha demostrado que en el Dr. Marquina son de las mas importantes, que adornan su personalidad. No creo que por ignorancia pero si por atrevimiento, osadía y acompañado de un barniz vocacional de juventud realizó su primera manipulación quirúrgica, sin anestesia. Lógicamente sin resultado positivo y con la advertencia, ya entonces, de lo que hoy es moda; el demérito para el médico y el desvanecimiento físico y síquico del sufrido paciente

Pedro Marquina va construyendo una visión muy particular del mundo. No llama demasiado la atención cuando expresa sus sentimientos o actúa de acuerdo con su fantasía, que hasta hacerla realidad la suele mantener en secreto.

Tuvo gran influencia en su vocación como cirujano el profesor D. Eugenio Tutor, veterinario, cuyas enseñanzas, años mas tarde le servirían como modelo experimental para desarrollar su definitiva técnica quirúrgica.

Comienza sus estudios de Medicina en la Facultad de Medicina de Zaragoza en el año 1971 y los finaliza 1977 con Sobresaliente en la Licenciatura. Alumno interno honorario de Patología General y posteriormente interno Honorario y Pensionado por oposición de la Cátedra de Cirugía «A», del Prof. Lozano Blesa en los años clínicos de la licenciatura. Allí se incorporo al Servicio de Traumatología y Ortopedia de la cátedra de Patología y Clínica quirúrgica, donde demostró especial interés por la patología de la mano. Su primer maestro, en el arte de la cirugía, así lo considera el propio Dr. Marquina fue el inolvidable Profesor Dn. Ricardo Lozano Blesa, que como el Dr. Marquina indica le supo transmitir esa seguridad quirúrgica tan necesaria en la actividad profesional de la cirugía, independientemente de la especialidad.

No olvida lo que en su niñez había aprendido y percibe, alimentando la luz de su cerebro, la necesidad de ejercer la medicina en todas sus vertientes, tanto en soledad acompañado de un fonendoscopio y un martillo de reflejos, como en el hoy exuberante y empobrecido ambiente hospitalario, lo que le permitió valorar en visión directa la medicina científica, social y humana, hoy tanto predicada, pero indigentemente practicada, políticamente manipulada y tutelada por intereses no médicos ni sanitarios generalmente convertidos en trabas económicas para la salud.

Ejerce como médico rural en Nuévalos, Monterde, Cimballa, pueblos que le permiten adquirir magnífica experiencia desde el punto de vista humano, valorando la importancia de la relación médico-paciente.

En este peregrinar formativo realiza un periodo de formación en Cirugía general en el Servicio de Cirugía General del Hospital Militar, de la Coruña ampliando conocimientos y practica en Cirugía general, etapa, que hoy también debiera ser obligatoria para cualquier especialidad quirúrgica y que la pseudo medicina social ha suprimido de la formación de cualquier especialidad quirúrgica, con la prematura ley de troncalidad. Considero la urgencia quirúrgica, como una fuente de conocimiento para la puesta en marcha de su posterior especialidad. El Dr. Marquina fue responsable de Urgencias en Arnedo y en el Servicio de Urgencia del Hospital MAZ, donde más tarde obtendría una beca para su posterior formación como MIR.

Tras la superación del examen MIR, en Vitoria, conoce las técnicas de rehabilitación funcional en sus diferentes vertientes, necesarias en toda su labor posterior y que introdujo en la practica diaria cuando comenzó a desarrollar su verdadera vocación; la cirugía de la mano, que aunque pequeña en tamaño es rica en virtudes, pues gracias a ellas podemos desarrollar el don máspreciado del ser humano que es la inteligencia, y así expresar nuestra habilidad, nuestra creatividad, nuestros sentimientos, incluso nuestro lenguaje y expresividad.

Circunstancia que le obligó al estudio y conocimiento de ese entramado anatómico que ofrece la mano, donde un simple dedo presenta estructuras óseas, tendinosas, arteriales, venosas y nerviosas y que por su tamaño están fuera del límite de la agudeza visual, siendo necesario para su perfecta reparación anatómica valerse de la Microcirugía. Así el Dr. Marquina considera que «La mejor forma de hacer los sueños realidad es despertar y seguir iluminando su cerebro».

La cirugía de la mano estaba huérfana, y dejaba abierta una gran puerta al futuro donde la importancia de la Cirugía Reparadora por la creciente frecuencia de casos y su gran repercusión social y económica requería un esfuerzo y un trabajo en equipo, haciendo suya la frase de Margaret Carthy Lo más hermoso del trabajo en equipo es que siempre tienes a otros de tu lado.

Su sueño de futuro que científicamente se comenzó a planificar específicamente en su vocación por la cirugía de la mano y en especial por la microcirugía, se hizo realidad al observar en un programa de televisión el primer reimplante de pulgar a nivel mundial, realizado por el Dr. Chen en Shangai (China) que el conferenciante de hoy, entonces considero como cirugía milagrosa. A partir de ese momento comienza el Dr. Marquina una amplia etapa

de formación y creación en y de estructuras microquirúrgicas referidas a la mano, tanto en España como en el extranjero.

- Médico de Empresa.
- Especialista en Traumatología y Ortopedia.
- Doctor en Medicina y Cirugía. 1991. Calificación: «Cum Laude»

En España comienza su andadura especializada con el Dr. Nava Pechero donde tras un periodo de formación en Cirugía Experimental. Visita en los años setenta los centros más consolidados en microcirugía en China, Inglaterra, Francia y Estados Unidos, tras un periodo formativo, en Escocia para conocer las técnicas del Dr. M. Webster. Largo periplo que continuo en los Estados Unidos con el profesor J. Kleinert y con el profesor Luis Schecker, con el que cultivo una gran amistad, que le permitió continuar formándose con el posteriormente en Kentucky (EE.UU.). Lugar donde aun perfecciona las diferentes técnicas quirúrgicas y diagnosticas, ahora, personalizando sus técnicas en función de la patología de cada paciente.

Todo este conjunto de hechos y circunstancias constituyeron los granos de la semilla que germinó en las inquietudes del Dr. Pedro Marquina que decidió, utilizando una vez más su inquietud, su tesón, constancia y su habilidad, encontrar lugar y medios para que estas técnicas pudieran incorporarse a la actividad quirúrgica en España. Sueño que se hizo posible gracias a la colaboración y apoyo del Hospital MAZ. Allí creó un equipo de colaboradores, no sin dificultades, que supero haciendo real aquella frase de Victor Hugo: «No son las locomotoras, sino las ideas, las que llevan y arrastran al mundo»

Lo soñado junto al profesor Luis Schecker, poco a poco se fue haciendo realidad.

- Primer reimplante de mano de España..Siendo aun residente de 3º año el 21 de Julio de 1981, fue el primer cirujano de España que realizó el reimplante de una mano totalmente amputada. Desde 1981, Así como el Primer reimplante de mano y pie en un mismo paciente de España. 1986.. Primer reimplante de antebrazo con doble amputación de España. 1988.
- Más de 300 reimplantes y revascularizaciones de extremidades.
- Son Innumerables las reconstrucciones de dedos y manos en su extensa labor asistencial.

Su inquietud docente la satisfizo holgadamente organizando. 13 cursos de Microcirugía vascular y nerviosa en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión

de la Universidad de Extremadura que dirige un Ilustre Aragonés, y entrañable amigo el Profesor Uson Gargallo, en Cáceres.

Ha organizado 25 cursos de Microcirugía y Cirugía de la Mano en Hospital MAZ de Zaragoza., 5 cursos de Anatomía y Cirugía de la Mano en la Universidad de Murcia. 2 curso de Técnicas Quirúrgicas en Cirugía de la Mano en Hospital MAZ de Zaragoza. En la actualidad su servicio esta capacitado para la formación continuada de residentes en formación en Cirugía de la mano habiendo pasado por el Servicio que dirige en el Hospital MAZ más de mil especialistas en Cirugía Plástica y Traumatología.

En la actualidad es:

- Jefe Clínico de Traumatología y Ortopedia del Hospital MAZ.
- Jefe unidad de cirugía de la mano y microcirugía.
- Jefe de Cirugía Experimental del Hospital MAZ.

Siempre ha considerado como una misión personal educar e iluminar al prójimo. Por muy difícil que sea la empresa, ha mostrado siempre la posibilidad de mejorar la asistencia, pero sobretudo los resultados, aunque a veces se pudieran despertar resentimientos.

En su despertar cotidiano destacaba por planificar su esfuerzo, por estimular y motivar, por revelar las realidades importantes, rompiendo los velos de la ilusión.

En Congresos y Cursos Nacionales e Internacionales con más de 300 participaciones en mesas redondas, ponencias y cursos de formación o como:

- Miembro fundador de la Asociación Española de Microcirugía.
- Presidente de la Asociación Española de Microcirugía durante los años 04–05.
- Miembro de la Sociedad Española de Cirugía de la Mano.
- Miembro numerario de la Asociación Española de Traumatología y Ortopedia.
- Miembro numerario de institución Kleinert Institute de EE.UU.
- Presidente de la Asociación Española de Microcirugía años 2005 y 2006.

Su éxito puede medirse por la capacidad para empezar desde cero después de un revés o una derrota. Probablemente Dr. Marquina ese será su caso, no lo se. De lo que si tengo certeza que desde 1º de Medicina además de buscar las difíciles estructuras de la mano, indago y encontré algo que llenara su esforzado inquieto y entonces motorizado espíritu, en una primavera tarde don-

de los leoninos buzones de correos del Paseo de la independencia, abrían sus fauces para que Diana dirigiera su arco hacia una mano esperanzada, mas amorosa que terapéutica. Encontró a Diana, con un sentido mas afectivo que curativo, capaz de buscar una ficha examinada en un cajón de Anatomía Patológica y formar una tejido, armónico, con suficientes encantos para que desde el Olimpo Aragonés se iniciara la científica aventura de la cirugía reconstructora de extremidades.

Curiosamente esta combinación de amor y respeto se satisfizo en un laberinto de tráfico, perfumado por los aromas de las rosas y azucenas de los paseos del parque grande. Dos vástagos han surgido de aquella diosa Diana. Una nueva Diana y Ramón que mantendrán, seguro lo que de otros aprendieron, pero sobretudo la ilusión, el respeto, el tesón y la sensibilidad, de tal forma que se sientan suficientemente queridos por lo que son, y no por lo que podrían llegar a ser.

Decía don Quijote que: «El amor junta los cetros con los cayados; la grandeza con la humildad; hace posible lo imposible; iguala diferentes estados y viene a ser poderoso como la muerte».

El Dr. Pedro Marquina ha sido distinguido con:

- Zapato de Oro Distinción al mejor profesional sanitario de La Rioja. Arnedo. 1981.
- Premio Iniciativa de la ciudad de Zaragoza. 1986.
- Bellota de Plata Viodeomet 87. Festival internacional de cine médico. Badajoz. 1987.
- Galeno de Plata. 1987. Festival semana internacional de cine médico. Motril. 1987.
- Medalla de oro de Santa Isabel de Portugal de la excelentísima Diputación Provincial de Zaragoza. 1988.
- Medalla al mérito profesional «San Jorge» de la excelentísima Diputación General de Aragón. 22 de Abril de 1992.
- Galardonado con el premio «Aragonés General del Año» por Antena 3 Televisión y el Periódico de Aragón con la colaboración de la Diputación General de Aragón y el Ayuntamiento de Zaragoza. Mayo de 2003.
- Premio «Aragonés General del Año» 2005, premio otorgado por votación popular por el Periódico de Aragón y Antena 3 Televisión.

En su trayectoria profesional y humana a instando a los que le rodeaban a protegerse, rebelarse o simplemente mejorar pequeños aspectos de la vida co-

tidiana, Intolerante con la ignorancia o la falta de conciencia., e intransigente ante las actitudes pasivas. Sin embargo, también ha demostrado una paciencia infinita cuando contemplaba un progreso gradual. No he podido encontrar al autor pero alguien dijo «El triunfo no está en vencer siempre, sino en nunca desanimarse». Hoy precisamente se hace más actual la frase de Dn. José Ortega y Gasset

Sólo se aguanta una civilización si muchos aportan su colaboración al esfuerzo. Si todos prefieren gozar el fruto, la civilización se hunde.

Sr. Presidente, Sres. Académicos, Sras. y Sres. mi querido Pedro Marquina, permítanme que acabe una vez mas aludiendo e imitando a don Quijote cuando le entregaba la ínsula a Sancho... después de tantos esfuerzos que has vivido solo o en compañía para salvar vida y honor y en este caso manos indefensas, véome, como diría Alonso Quijano... es el caso que he cumplido la promesa que hice a vos y al presidente de esta Real Academia... y hete aquí que te dejo esta tribuna para tu gobierno, para tu protección y nunca para tu agonía, sin que puedas negarte abandonarla ni dar jamás las espaldas a sus lides, en la certeza de que sabrás guardarla y explicarnos con sencillez y entendimiento la Microcirugía de la mano. Haz gala de tu linaje y préciate de ser humilde virtuoso antes que pecador soberbio...

Amen.



Dr. D. Pedro Marquina Sola.

MICROCIRUGÍA Y REIMPLANTES

MICROCIRUGÍA

Son aquellas técnicas quirúrgicas en las que la utilización de medios ópticos de amplificación y de instrumental y suturas especiales, posibilitan la reparación de pequeñas estructuras ya sean vasculares, nerviosos o de cualquier otro tipo.

Instrumentación

Es básico el uso de gafas lupa y del microscopio para realizar microcirugía.

Las Gafas Lupa (4, 5, 6) se usan con mucha frecuencia. Deben ser gafas personalizadas no solo en distancia focal, sino también en distancia interpupilar y en número de aumentos. Una magnificación de 2'5 es usada muy a menudo por muchos cirujanos de mano, siendo necesario para realizar técnicas microquirúrgicas más precisas, del uso de aumentos de 3'5 a 4'5 (Figura 1).

El microscopio (5, 6) es una herramienta de trabajo que debe complementar a las gafas lupa, y es la que realmente se utiliza a la hora de realizar suturas de pequeños vasos o nervios (Figura 2).

Los instrumentos que se utilizan habitualmente para este tipo de cirugía son especiales, al igual que las suturas. Deben ser de pequeño tamaño, y en cirugía experimental a menudo se suelen utilizar instrumentos usados por los relojeros, que presentan tamaños muy adecuados para iniciarse en este tipo de cirugía (Figura 3).

Siempre al igual que ocurre con otras técnicas es importante iniciarse y entrenarse en un quirófano experimental. Únicamente cuando las suturas realizadas en animales se realicen con éxito, se podrá aplicar las técnicas microquirúrgicas en pacientes.

Técnicas

A continuación se describen a describir las técnicas microquirúrgicas básicas, y que después se podrán aplicar para la realización de reimplantes, colgajos libres...

Técnica de sutura arterial (1, 4, 7, 8, 9)

Se van a seguir las leyes de O'Brien, a la hora de realizar una sutura vascular:

- Seleccionar vasos con buen estado.
- Seleccionar vasos de diámetro similar.
- Evitar zonas de torsión de los vasos y especialmente zonas de tensión.
- Siempre que se pueda es preferible la sutura termino-terminal.

Se describirá la técnica de sutura de una arteria desde su disección, sección y sutura. Es la técnica que haríamos en un quirófano experimental con una rata Whistar o con otro animal de pequeño tamaño.

Siempre los pasos que se realizan deben de repetirse para tener una técnica metódica y establecida. De este modo se ganará tiempo y se consiguieran suturas seguras.

1. **Exposición y disección de la arteria.** La disección debe de ser atraumática, exponiendo siempre de forma generosa la arteria proximal y distal. Su manejo debe ser cuidadoso para no crear lesiones iatrogénicas. Es necesario ligar arterias colaterales que a menudo cruzan el campo quirúrgico y dificultan el procedimiento. Es de gran ayuda la adventicia a la hora de la disección que ya que va permitir disecarla sin correr riesgos.
2. **Colocación de clamps.** Estos deben ser especiales, de pequeño tamaño y atraumáticos. Se colocan bien separados, para posteriormente poder aproximarlos y hacer suturas sin tensión (Figura 4).
3. **Arteriotomía.** Debe realizarse con una tijera recta y que corte bien. De lo contrario se corre el riesgo de lesionar y traumatizar la pared vascular adyacente (Figura 5).
4. **Limpieza e irrigación.** Es importante hacer una limpieza de ambos extremos vasculares y extraer los trombos vasculares que puedan existir. Todas las áreas dañadas del vaso deben researse de la forma más atraumática posible. Es preferible resear un segmento arterial importante y hacer un injerto a que fracase una sutura por mal estado de la íntima (Figura 6).
5. **Adventicectomy o adventicectoplastia.** La adventicia no se debe de interponer en la zona de la sutura. En vasos de pequeño calibre se suele hacer una adventicectomy. Se tira de ella y creamos un cono para seccionarlo justo en su base. Si el vaso tiene mayor calibre, se puede re-

traer la adventicia hacía atrás obteniendo el mismo resultado, es decir que la adventicia durante la sutura no se interponga en la luz del vaso, ya que es un elemento trombogénico (Figura 7).

6. **Dilatación de las bocas vasculares.** Con pinzas romas microvasculares y atraumáticas, se dilatan los extremos arteriales para facilitar posteriormente la sutura. Se volverá a limpiar de nuevo el interior del vaso.
7. **Aproximación de los dos extremos del clamp vascular.** Esto es beneficioso ya que aproxima los dos extremos vasculares, lo que ayuda a que se pueda hacer una sutura sin tensión de los bordes (Figura 8).
8. **Sutura vascular.** Emplearemos habitualmente una aguja cilíndrica de 8-0 a 10-0 aunque en situaciones de reimplantes muy distales se pueden utilizar hilos más finos. En alguna situación y cirujanos muy experimentados podrían utilizar agujas espatuladas.

Para una correcta sutura existen una serie de pautas básicas (4, 7, 8, 9):

- La distancia en ambos extremos del vaso debe ser el doble del grosor de la pared arterial.
- Se debe coger la misma cantidad de pared en ambos extremos.
- Los puntos deben de quedar enfrentados, y no oblicuos para no crear pliegues que puedan originar zonas de trombosis.
- Los puntos deben quedar sin tensión.
- Los puntos deben quedar todos a la misma distancia.
- La sutura debe de englobar todas las capas del vaso, y debe hacerse de forma limpia y con una aguja lo más atraumática posible.

Tipos de Suturas:

1. Sutura Termino-terminal.
 2. Sutura Termino-lateral.
 3. Sutura Latero-lateral.
1. Técnica de sutura Termino-terminal: Se utiliza la técnica de triangulación de O'Brien que se basa en la utilización de 3 puntos guía.
 - a) Sutura de cara anterior: Se empieza siempre por la cara anterior, colocando dos puntos guías entre 120° y 180° (1 y 2). Posteriormente se da un tercer punto central entre los anteriores (3), y que habitualmente se deja largo para una más fácil manipulación. Se darán posteriormente puntos centrados entre el central y los laterales (4 y 5). El número de puntos dependerá del diámetro del vaso. (Figuras 9, 10 y 11).

- b) Sutura de cara posterior: Se voltea el clamp y se pasan los puntos guía (1 y 2) por debajo para exponer la cara posterior. Lo primero que se hace es comprobar que ningún punto de los colocados en la cara anterior coge la pared posterior. Limpiamos con suero la luz. Se coloca un tercer punto guía centrado en la cara posterior (6). Posteriormente se dan puntos entre los puntos guías 1 y 2 y el 6 (Figuras 12 y 13).

Se suelta siempre primero el clamp distal. De este modo cuando refluya la sangre de forma retrograda, si hay alguna pérdida importante en la zona de sutura, se podrá ver y reparar. Posteriormente, se suelta el clamp proximal y se comprime ligeramente con una gasa húmeda templada (Figura 14 y 15).

Tras un minuto de compresión se retira la gasa y observamos el aspecto de la arteria reparada.

Test de permeabilidad: Es importante comprobar que la reparación se ha hecho correctamente, y para ello se utiliza con el test de O'Brien. Consiste en colocar distalmente a la zona de sutura dos pinzas. La primera justo distal a la sutura, con la otra se realiza una expresión del vaso, y la colocamos distalmente a la vez que soltamos la pinza más próxima a la zona de sutura. Una arteria permeable muestra un buen relleno distal a la sutura y rápido. Si este es lento hay que comprobar que no haya algún trombo en la zona de sutura. Para retirarlo se puede simplemente pasar la pinza por encima de la zona de sutura y arrastrarlo si es pequeño, y si es grande se aconseja quitar un punto y extraerlo. (Figura 16)

Si la sutura no funciona (10), habrá que reseca un poco de la arteria lesionada de los dos extremos y rehacer de nuevo la sutura. Si la arteria está un poco espasmódica, se coloca suero templado y un poco de papaverina para estimular la vasodilatación. Al cabo de cinco minutos se comprueba si la sutura es funcionante.

Esta práctica de sutura puede realizarse en la rata de laboratorio a nivel de la arteria femoral, carótida o aorta. Se aconseja empezar por la aorta que tiene mayor diámetro, pero por otro lado tiene una mayor mortalidad por la proximidad de la vena cava que es muy friable.

Si existe una diferencia de tamaño importante, el corte de uno de los extremos no debe ser transversal si no oblicuo para equiparar ambos extremos vasculares seccionados (11, 12, 13, 14, 15).

En ocasiones se puede realizar una sutura término-lateral, conectando el extremo de un vaso a una arteria de mayor calibre. Es importante conocer esta técnica de sutura, especialmente para cirugías complejas.

2. Sutura Termino-lateral (1, 4, 11, 12, 13, 14, 15)

La sutura termino-lateral en la rata Whistar se suele hacer uniendo ambas arterias carótidas.

- Disección vascular: Se disecan ambos vasos, y una vez hecho esto se inicia la técnica de sutura.
- Decisión de lugar de sutura y de vaso receptor. Primero hay que decidir el vaso integro, donde conectar el vaso lesionado. Este es uno de los puntos más importantes, ya que si se coloca el vaso a tensión, o se realiza el ojal del vaso muy grande o pequeño, nos dificultara mucho la técnica de sutura (Figura 17).
- Arteriotomía: Se realiza arteriotomía con una tijera microquirúrgica. Hay que insistir en que hay que tener cuidado en este paso para evitar hacer un ojal demasiado grande o pequeño.
- Sutura vascular: Se aproxima el extremo de vaso a suturar, y habitualmente se inicia la sutura de la cara posterior siempre dejando el nudo fuera. Se podría dar el punto del extremo superior, y posteriormente hacer también una sutura continua de la cara posterior acabando en al extremo inferior del vaso, para seguir con la sutura finalmente de la cara anterior. Hay que tener mucho cuidado en no coger las dos paredes (Figura 18 y 19).
- Permeabilidad de la sutura: Para comprobar la permeabilidad, cerramos distalmente el vaso principal, y vemos como se rellena el vaso suturado (Figura 20).

Técnica de Injertos Venosos (1, 4, 15, 16, 17, 18)

Se utilizan en zona de tensión de las suturas o para puentear zonas con estado vascular precario.

Los injertos venosos se pueden tomar del dorso de la mano, pero habitualmente tienen mayor grosor y suelen tener muchas colaterales. Por ello si se toma de la zona proximal a la muñeca se obtendrán venas de tamaño más similar y con pocas colaterales.

Es importante que tengan un tamaño parecido, ante la duda es mejor que la vena tenga ligeramente un tamaño superior, ya que en estudios se ha visto que cuando la vena es de menor diámetro tienen un mayor riesgo de trombosis. Un dato a tener en cuenta es que tras tomar el injerto venoso, hay que darle la vuelta ya que incluso las venas más pequeñas tienen válvulas.

El injerto siempre debe de ser mayor que el defecto en longitud para evitar zonas de tensión. No debe ser excesivamente largo para evitar zonas de bucle, que podrán originar zonas de trombosis.

Se suele hacer la anastomosis colocando puntos guía en ambos extremos del injerto, y posteriormente se realiza la sutura mediante la técnica de triangulación descrita previamente. Es importante hacer un lavado con heparina para evitar el riesgo de trombosis, que esta incrementado en este tipo de injertos (Figuras 21 y 22).

Técnica de Sutura Venosa (1, 4, 19, 20, 21 y 22)

A diferencia de lo que ocurre con las arterias, la vena no tiene capa media y por lo tanto su espesor es mínimo. Esto hace que sean vasos muy débiles en su manejo. Además la presión que soportan es menor que la arterial, y esto hace que sean necesarios menos puntos en la pared (Figura 23).

Con todo lo anterior, su manejo debe de ser meticuloso y atraumático. Los principios de sutura son los mismos que los de la arteria pero me gustaría hacer unas puntualizaciones:

Nunca debe quedar una sutura a tensión.

Los puntos no deben de estar extremadamente apretados ya que esto llevara a estrangular la vena. No hay que dar muchos puntos para evitar la formación de una sutura en reloj de arena, con disminución del calibre en la zona de la sutura.

Se debe manipular lo menos posible la pared de la vena ya que ésta es muy fina y se rasga con mucha facilidad.

El test de permeabilidad también se realiza, pero colocando la pinza proximal a la sutura, al tratarse de un vaso con flujo retrogrado.

Técnica de Sutura Nerviosa (23, 24, 25, 26, 27)

La sutura nerviosa o neurorrafia consiste en restablecer la continuidad de un nervio seccionado. Este tipo de técnica quirúrgica se ha venido empleando en aquellos casos en el que el nervio ha sufrido una neuronotmesis.

Los distintos tipos de sutura que se pueden practicar en el nervio son la aproximación epineural, la sutura epineural, la alineación fascicular y la sutura fascicular o perineural.

a) Aproximación epineural: Es una sutura epineural simplificada, que tiene como finalidad evitar la retracción de los extremos nerviosos y mantener una orientación para la reparación secundaria.

Indicaciones: Esta técnica debe emplearse en secciones de nervios que asienten en heridas que no reúnan condiciones locales adecuadas.

Técnica quirúrgica: Se colocan simplemente unos puntos en el epineuro hasta conseguir aproximar o coaptar los extremos nerviosos.

- b) Sutura epineural:** La sutura consiste en restablecer el contacto de los extremos nerviosos mediante puntos de sutura apoyados en el epineuro. Para conseguir un alto nivel de éxito al realizar este tipo de sutura se debe conseguir una tensión adecuada en la línea de sutura, preservar la irrigación sanguínea del nervio y mantener la alineación axial correcta de los extremos. Una tensión indebida, es una amenaza para la regeneración y afecta de forma negativa a la recuperación funcional. Pero una ligera tensión para aproximar los extremos del nervio no impide por sí misma una buena recuperación. Cuando el gap entre los extremos nerviosos es pequeño, pero la sutura queda con ligera tensión, existen técnicas que pueden ayudar a cerrar el defecto: la elongación, la movilización de los extremos, la flexión articular, la creación de nuevos trayectos y en algunos casos especiales, como los reimplantes, el acortamiento del hueso (Figuras 24 y 25).

El problema principal de este tipo de reparación radica fundamentalmente en que los fascículos proximales no suelen quedar perfectamente contactados con sus correspondientes fascículos distales, por lo que los axones regenerantes no evolucionan por el tubo endoneural correspondiente. Por otra parte la fibrosis que origina el propio epineuro (25) puede interferir con la regeneración axonal. A esta fibrosis cicatricial se sobreañade la reacción granulomatosa producida por el propio material empleado.

Indicaciones: La sutura epineural estará indicada en la sección de nervios monofasciculares (colaterales de los dedos, rama cutánea radial, etc.) en los que las alteraciones rotacionales no influyen en los resultados y polifasciculares sin grupos definidos. La sutura epineural es de utilidad en la sección limpia inmediata o en aquellos casos en los que las condiciones del enfermo pueden no justificar realizar técnicas con una mayor complejidad. También está especialmente indicado en los niños, cuya capacidad de regeneración nerviosa es considerable.

Técnica quirúrgica: Se refrescan los extremos nerviosos, extirpando todo resto de fibrosis, hasta conseguir dos superficies paralelas y una apariencia sana de los fascículos. Para realizar la correcta orientación de los fascículos en este tipo de sutura se utilizan puntos epineurales de referencia, sirviendo de ayuda la estructura plana oval de la sección nerviosa, la disposición de los vasos longitudinales de nervio y el tamaño de los fascículos, si no ha existido una pérdida de sustancia importante. Algunos autores realizan estudios histológicos de los extremos nerviosos intraoperatoriamente para

mejorar todavía más la orientación. Una vez orientados correctamente los extremos nerviosos procedemos a su sutura con puntos sueltos que atraviesan solamente el epineuro. Hay que tener especial cuidado al aplicar la tensión de la sutura, ya que si se ejerce excesiva presión puede producirse la dispersión de los fascículos dentro de la sutura. Una vez completada, se debe colocar en un lecho de tejido sano y blando, en donde tenga asegurada una buena irrigación sanguínea y una posición protegida, y donde las posibilidades de afectarse por adherencias y cicatrices sean mínimas.

- c) Alineación fascicular:** Esta técnica fue descrita con pequeñas variantes por Smith y Hakstian (25, 28). Se inicia introduciendo unos puntos guía por el espacio interfascicular o por el perineuro que coaptan y orientan mejor los fascículos, completando la reparación con puntos de sutura epineural. Generalmente se realiza una sutura epi-perineural, englobando primero el epineuro para posteriormente referenciar el perineuro de uno de los fascículos y así obtener una mejor alineación.

Indicaciones: lesiones de los nervios mixtos polifasciculares sin patrón definido.

- d) Sutura Perineural o fascicular:** La sutura fascicular o perineural consiste en la reparación de un nervio seccionado mediante la conexión individual de sus fascículos o grupos de fascículos, previa extirpación del epineuro. Esta técnica representa un positivo esfuerzo para mejorar las posibilidades de restauración del patrón original de innervación durante el periodo de regeneración. Fue propuesta ya en 1917 por Langley y Hashimoto y aconsejada también por Sunderland en 1945, siendo actualizada en 1967 por Bora, Goto y Millesi. Dichos autores demostraron que la penetración de axones en los tubos endoneurales relacionados funcionalmente puede facilitarse si se identifican sistemas fasciculares en los extremos y se suturan por separado.

Las ventajas de su utilización consisten en la extirpación total del epineuro en los extremos nerviosos a suturar, con lo cual eliminamos el efecto fibrogénico de esta estructura y posibilitamos un mejor afrontamiento individual fascicular.

Las desventajas asociadas a la técnica son tres: el aumento del tiempo necesario para la intervención, la posibilidad de aumentar la reacción de tejido conjuntivo en la línea de sutura y la lesión de vasos sanguíneos que podría interferir con la vascularización de los fascículos aislados. La sutura fascicular individual, a diferencia de la de grupos de fascículos, resulta a veces impracticable, y no se aconseja salvo en condiciones especiales.

Indicaciones: La principal indicación de este tipo de técnica quirúrgica se presenta cuando cada grupo fascicular está compuesto por fibras nerviosas que representan una rama particular o una función determinada y ocupa una posición constante en el nervio, o bien, es lo bastante grande para permitir una unión aislada. Esta cirugía es idónea en nervios oligofasciculares o polifasciculares con grupos definidos, como los nervios mediano y cubital en la muñeca. Como norma no debe realizarse en cirugía de urgencia, siendo de elección su aplicación en reparaciones secundarias o en secciones parciales del nervio.

Técnica quirúrgica: Se sacrifica aproximadamente entre 0,5 y 1 cm. de epineuro, adoptando toda clase de precauciones para no interferir la irrigación sanguínea de la región y evitar la lesión de los fascículos. Los fascículos y los grupos de fascículos se anastomosan en función de su tamaño, posición y tipo de agrupamiento. Se puede reforzar la sutura con adhesivo de fibrina preparado (Tissucol R, que confiere una mayor consistencia a la misma). (Figura 26)

e) Injertos nerviosos

Indicaciones: Esta indicado cuando en una lesión nerviosa existe una pérdida de sustancia que imposibilita el afrontamiento de los extremos sin tensión, o bien si a nivel de la lesión existe un componente de fibrosis que obliga a una extirpación amplia. El principal objetivo es proporcionar un armazón para los axones regenerantes que no sólo los guíe hacia el muñón distal sino que también lo haga de forma que restablezcan el patrón original de inervación del modo más idóneo. Arterias, venas, músculo, y duramadre han sido empleados como tejidos de origen no neural con distintos resultados, aunque ninguno ha superado al injerto de tejido neural, que puede proceder del mismo individuo (autoinjerto), de otro individuo de la misma especie (homoinjerto) o de diferentes especies (aloinjerto). Estos injertos pueden utilizarse frescos, conservados o después de tratamiento mediante predegeneración o irradiación. Las experiencias con injertos heterólogos y homólogos han dado resultados desalentadores debido a la fibrosis o rechazo que experimentaban, llegándose a la conclusión de que en la actualidad los únicos injertos viables son los autólogos. (Figura 27 A y 27B)

Clasificación:

Existen tres tipos principales de autoinjertos: totales, en cable e interfasciculares. Además existe otro tipo que es el injerto libre de nervio vascularizado, que es una forma especial de injerto total en el que la irrigación sanguínea del nervio se transfiere al mismo tiempo que el nervio.

- Un injerto total se compone de un fragmento de nervio de un diámetro semejante al del nervio receptor y que posee todas las estructuras nerviosas (tejido conjuntivo, linfáticos, vasa nervorum,...). Este tipo de injerto tiene el inconveniente de su grosor, ya que si sobrepasan los 5 Mm. de diámetro, se puede llegar a producir una isquemia central y fibrosis posterior.
- Injerto en cable: Bielschowsky y Ungher propusieron la utilización de pequeños nervios sensitivos para paliar el defecto de un tronco nervioso, pero fueron Bunnell y Boyes quienes actualizaron el injerto en cable, que se compone por varios fragmentos de un nervio monofascicular, tratando de reconstruir un tronco nervioso, con una disposición fascicular aleatoria.
- Los injertos interfasciculares (Millesi), suponen la anastomosis planificada entre fascículos relacionados funcionalmente.
- Injerto nervioso vascularizado: cuando el injerto es largo o las condiciones del lecho, no son adecuadas podemos utilizar un injerto nervioso vascularizado (Taylor y Ham (1976)): el nervio donante, junto con el principal sistema arteriovenoso que lo vasculariza, se transfieren en su totalidad a la zona del injerto. La técnica se ha desarrollado para asegurar la supervivencia del injerto en situaciones en que la necrosis central o segmentaria de un injerto libre convencional puede ocurrir.

¿Qué injerto utilizar?

La elección de un nervio para autoinjerto está limitada a los nervios cutáneos de los miembros, aunque Tarlov y cols. (1946) han sugerido que los nervios intercostales podrían resultar también aconsejables. Sunderland y Ray (1947) llegaron a la conclusión de que los nervios sural y radial superficial son superiores al resto de los cutáneos tanto en la forma, como en el grosor y la longitud disponibles antes de su ramificación. Hoy en día los dos nervios más utilizados son el nervio braquial cutáneo interno y el nervio sural. La reparación de los nervios digitales comunes y colaterales digitales se efectúa con injertos en cable tomados del braquial cutáneo interno, y la reparación de las pérdidas de sustancia de los grandes troncos nerviosos se realiza con injertos fasciculares del nervio safeno externo.

Técnica: Siempre se realiza una exploración del nervio con neurolisis e identificación de los fascículos proximales y distales en un primer tiempo. Una vez identificados se seccionan por la zona sana con un corte perpendicular, y a distintos niveles, para evitar la superposición cicatricial con el clamp rasurado de Meyer. Existen múltiples técnicas de injerto (Millesi, Narakas...), a nosotros la que particularmente más nos gusta es la técnica de

Narakas, en la que tras la obtención de un injerto de safeno externo, obtenemos un injerto de diámetro equivalente al del nervio, con un número de fascículos aproximado y con una longitud 2 cm. superior al defecto. Se coloca TissucolR en sus extremos y se recorta con el clamp de Meyer, para realizar posteriormente la sutura del injerto con 2 puntos en cada extremo y fijar sus extremidades con Tissucol®. Los límites a la longitud del autoinjerto se han cifrado en unos 10–12 cm., aunque hay autores que han conseguido con éxito injertos de una longitud mayor. Hay que tener en cuenta que la nueva irrigación sanguínea procede inicialmente de los muñones proximal y distal y con cierta mayor lentitud de los tejidos del lecho nervioso. Por esta razón, el injerto debe localizarse, siempre que sea posible, en tejido sano y vascularizado.

En los casos de lesión lateral extensa (mayor de 1 cm.) pero parcial de un tronco nervioso, se puede realizar un injerto de incrustación o «inlay» (Técnica de Seddon): este cirujano observó que esta técnica podía resultar particularmente útil y consiste en un injerto fascicular, pero insertado en un defecto parcial, siendo en estos casos preferible a los intentos de sutura parcial del nervio.

Con esta introducción de las técnicas microquirúrgicas, podremos realizar distintos procedimientos como reimplantes, colgajos libres....

REIMPLANTES

En 1968, Komatsu y Tamai (3) publicaron el primer caso de reimplante satisfactorio de un dedo amputado utilizando una técnica microvascular. El reimplante y los buenos resultados, han sido posibles gracias al desarrollo del microscopio quirúrgico, material de sutura ultrafino y diversos instrumentos microquirúrgicos.

Es importante conocer determinados términos que son necesarios para la comparación de resultados:

- **Reimplante (28):** Unir una parte que ha sido completamente amputada. No hay conexión entre esta parte y el paciente (Figura 28).
- **Revascularización (28):** Reparación de una parte que ha sido incompletamente amputada. Parte de los tejidos blandos se encuentra intacta. (Figura 29).

Normalmente los resultados de la revascularización son mejores que las de los reimplantes (28). El motivo es que en la revascularización suele existir un drenaje venoso suficiente, y cuando las venas están lesionadas, su reparación

suele ser más complicada. Si existe un aplastamiento y avulsión asociado a una revascularización, los resultados obtenidos suelen ser peores.

Es obvio comentar que para hacer este tipo de cirugía es preciso el conocimiento de una técnica microquirúrgica minuciosa, descrita en la parte previa del capítulo.

Indicaciones (29, 30, 31, 32)

La decisión de cuándo o no reimplantar, no siempre es sencilla, y en ocasiones controvertida.

La decisión depende de una serie de factores:

- Morbilidad prevista para el paciente.
- Posibilidad que se espera de supervivencia del reimplante.
- La funcionalidad de la parte reimplantada. La función prevista debe de ser igual o mejor a la que se obtendría con una amputación o una prótesis.
- El coste para el paciente o la aseguradora.

Son candidatos para el reimplante (29, 30, 31, 32):

- Amputación del pulgar: el reimplante debe de intentarse casi siempre. Incluso en situaciones de avulsión del pulgar, que precisan fusión metacarpo-falángica, injertos nerviosos o venosos siendo estos casos límite, si se reimplantan obtendrán mejores resultados que los obtenidos con otros métodos de reconstrucción o revisión de la amputación (Figura 30 A, B, C y D).
- Amputación de varios dedos: son candidatos para el reimplante. Se pueden reimplantar los dedos menos lesionados, y cambiarlos de posición para mejorar la función de la mano.
- Amputación de pulgar y varios dedos: El pulgar siempre y después de los dedos restantes por lo menos dos (Figura 31 A, B, C y D).
- Reimplante a la altura de la palma de la mano. Mejor resultado que con prótesis (Figura 32 A, B y C).
- Reimplante a la altura de la muñeca. Mejor resultado que con prótesis. (Figura 33 A y B).
- Reimplante en el extremo distal del antebrazo. Mejor resultado que con prótesis.

- Reimplantes distales a la inserción del FDS funcionan bien. A veces precisan de la fusión de la IFD, aunque la movilidad de la IFP y de la MCF suele ser excelente. La sensibilidad suele ser buena, manteniendo la longitud del dedo y con buen resultado estético.
- El nivel de amputación es un factor determinante a la hora de decidir sobre el reimplante (32, 33, 34, 35, 36). Las amputaciones distales a la IF del pulgar o IFD de los dedos largos, podrán ser reimplantados de forma satisfactoria si tenemos buenas venas dorsales.
- Amputaciones en los niños debe de intentarse siempre sea cual sea la localización de la amputación. El crecimiento fisario, la sensibilidad y la función suelen ser buenos tras un reimplante en un niño.

Contraindicaciones (37, 38, 39, 40, 41)

Un reimplante no se aconseja:

- Lesiones por aplastamiento o grave lesión de partes blandas. En lesiones por avulsión, se pueden salvar e intentar utilizando injertos venosos (Figura 34).
- Amputaciones a muchos niveles.
- Amputaciones en pacientes con otras lesiones o enfermedades serias. Lo primero es la vida del paciente.
- Amputaciones con vasos muy ateroscleróticos. Hay que tener mucho cuidado con pacientes mayores, ya que puede comprometer la permeabilidad de la anastomosis.
- Amputaciones con un tiempo de isquemia caliente prolongado. No se recomienda si la amputación es proximal al carpo y es mayor de 6 horas o el de la amputación de los dedos es superior a 12 horas.
- Si el tiempo de isquemia fría es superior a 12 horas, no se aconseja el reimplante. En situaciones de conservación ideales podemos reimplantar hasta llegar a las 24 horas en casos de reimplantes digitales.
- Amputaciones en pacientes mentalmente inestables.
- Amputaciones en dedos, en adultos, en un sitio proximal en relación con la inserción proximal del FDS, particularmente si se trata de los dedos índice o meñique. Hay excepciones que son los músicos que deben de tener 10 dedos y pacientes en los que la apariencia de sus manos es importante. Hay una indicación social en los reimplantes en muchas ocasiones.

Estas contraindicaciones no son absolutas y siempre se deben de ajustar en función del contexto.

¿Quién debe de realizar el reimplante?

Cirujanos perfectamente entrenados en cirugía de la mano y microcirugía. Hay que seleccionar muy bien los primeros casos, buscando casos donde el resultado funcional sea bueno y satisfactorio. Un cirujano solo, o en equipo, puede reimplantar un dedo en 3 ó 4 horas, pero cuando se trata de varios dedos podemos hablar de muchas horas de cirugía. Además es importante que el centro disponga de una adecuada vigilancia y control postoperatorio, para captar de forma rápida los problemas que puedan surgir (trombosis u obstrucción de las anastomosis arteriales o venosas).

¿Qué hacer ante una amputación?

Se suele aconsejar rodear la parte amputada por una gasa humedecida con suero salino, y esta pieza sumergirla en una bolsa con agua y hielo picado. Nunca se debe de colocar la parte amputada en hielo directamente ni se debe de congelar.

Utilizando este método, la pieza puede sobrevivir 12 horas o más horas si se trata de un dedo.

Tratamiento quirúrgico (41, 42, 43, 44)

Suele aconsejarse que haya dos equipos quirúrgicos: El primero prepara el muñón de amputación, mientras el otro, para no perder tiempo, prepara la pieza amputada. Es importante si hay más de un dedo, mantener el dedo sumergido en agua y hielo picado hasta el momento del reimplante.

Es imprescindible la utilización de medios de magnificación (lupas y microscopio) para la reparación microquirúrgica de los vasos y nervios.

En la pieza amputada, se identifican y separan los vasos y nervios para su posterior anastomosis. Se utilizan clips vasculares para las venas y las arterias. Esto facilita mucho el trabajo a la hora del reimplante, especialmente si hay más de un dedo. No hay que olvidar que después de un tiempo quirúrgico, aparece la fatiga y hay que poner las cosas fáciles. Se suele realizar una incisión lateral a ambos lados del dedo, y se identifican los vasos y nervios. Es importante en los dedos buscar las venas dorsales para su posterior reparación. Se suele aconsejar si la identificación venosa es difícil reparar primero la arteria para que se rellenen las venas y verlas mejor.

Mientras, siempre que haya dos equipos quirúrgicos, el otro equipo valorará la situación del paciente, y hará una adecuada valoración médica y radiológica. Se administran antibióticos de forma intravenosa. Ya con todo preparado y con el paciente estable, se lleva el paciente a quirófano y de forma similar a la realizada con la pieza amputada se preparan las estructuras vasculares y nerviosas para su posterior anastomosis.

Es importante una adecuada exposición venosa, ya que en gran medida el resultado de la cirugía depende del éxito de la sutura y del número de venas reparadas.

Técnica quirúrgica (41, 42, 43, 44)

Reimplante de mano y dedos

Habitualmente seguimos la siguiente secuencia operatoria:

1. Identificación de vasos y nervios.
2. Desbridamiento
3. Acortamiento y fijación ósea
4. Reparar los tendones extensores
5. Reparar los tendones flexores
6. Reparar las arterias
7. Reparar las venas
8. Reparar los nervios
9. Obtener una adecuada cobertura de la piel.

1. Identificación de vasos y nervios

Gran parte del éxito del reimplante deriva de la adecuada exposición y preparación de las arterias, venas y nervios. Es importante seleccionar adecuadamente el sistema venoso, e identificarlo para posteriormente poder realizar una sutura adecuada (Figura 35).

2. Desbridamiento

Una vez que se han identificado las estructuras más importantes, hay que realizar un desbridamiento adecuado. Es importante reseca todas las zonas dañadas, lesionadas para evitar los riesgos de infección posteriores.

3. Acortamiento y fijación ósea (45, 46, 47, 48)

Ante una amputación, es crucial que las suturas vasculares se realicen sin tensión. Cuando esto ocurre es prioritario realizar un acortamiento óseo para disminuir la tensión de las suturas, que son una causa importante de fracaso.

En un dedo podemos acortar entre 0,5 a 1 cm, mientras que en amputaciones proximales podemos realizar acortamientos de hasta 3–4 cm. Se prefiere acortar el hueso a realizar un injerto venoso, aunque éste también se deberá de asociar cuando haya un daño considerable asociado de partes blandas como ocurre en una avulsión donde hay una lesión de la íntima importante a distancia.

En el pulgar, si hay que acortar es preferible acortar la pieza amputada para que si fracasa el reimplante haya el mejor stock óseo posible.

El *método de estabilización* debe de ser rápido y fiable, y en nuestra experiencia en los dedos la síntesis con Agujas de Kirschner percutáneas cruzadas es una buena alternativa. Es una buena alternativa por los siguientes motivos:

- Técnica sencilla y rápida.
- Precisa de una menor exposición y de un menos stock óseo para su correcta estabilización. Permite en el caso de que quede con una deformidad, corregirlo de forma sencilla y además permite recortar el hueso de nuevo si las suturas quedan a tensión, sin la necesidad de retirar una placa con tornillos que es otra alternativa de fijación.

Si existe una destrucción articular, nuestra preferencia es la artrodesis mediante Agujas de Kirschner cruzadas. Podemos utilizar un corte óseo tipo Chevron o una artrodesis copa–cono.

En el pulgar lesionado a través de la MCF, podemos realizar una osteosíntesis con la ayuda de un tornillo canulado tipo Herbert R o Acutrak R.

En amputaciones más proximales, nuestra preferencia es la osteosíntesis con ayuda de placas y tornillos, que es sencilla y permite una adecuada y temprana estabilización y movilización.

En amputaciones de varios dedos es importante realizar una adecuada orientación de los dedos al realizar la síntesis, comprobándola varias veces en flexión y en extensión de los dedos, y confirmando la ausencia de disrotación.

4. Reparar los tendones extensores

Habrà que realizar una adecuada reparación de las estructuras, siendo importante restaurar la anatomía para permitir una adecuada función posterior.

Suele ser suficiente puntos en U con sutura de monofilamento de 4/0 en zonas distales a zona 5, y de 3/0 en la zona 5 o proximal a ella. No hay que olvidarse de reparar la banda central a nivel de la IFP de dedos largos, y las bandas laterales para garantizar la extensión de IFD cuando el tendón se le-

siona sobre la falange proximal. Hay que tener ojo en acortar demasiado los tendones ya que esto limitara la flexión del dedo.

5. Reparación de los tendones flexores

Creemos que es mejor realizar una reparación primaria que una secundaria y tardía. El motivo es que la cicatrización posterior dificulta mucho la reconstrucción y los resultados son menos previsibles. Tras identificación atraumática del flexor, nuestra técnica de preferencia suele ser la Técnica de Sutura de Strickland, en la que se realiza una sutura a 4 bandas.

6. Reparación arterial

Siempre hay que reparar la arteria tras la fijación ósea, y tras la reparación del extensor, y habitualmente después de la reparación del flexor. La técnica de sutura es la descrita anteriormente.

Nuestra tendencia es a la reparación de ambas arterias colaterales, ya que aumenta la supervivencia. Es importante a la hora de repararlas, siempre resecar la parte de vaso en el que la íntima esta lesionada. Además siempre hay que ver que exista un sangrado proximal correcto, si no podría estar trombosado y la reparación lógicamente fracasar.

Es conveniente recordar por lo tanto:

- Anastomosis de vasos sanos y sin tensión. Si vasos dañados o a tensión es preferible hacer un injerto venoso. El éxito de la sutura dependerá de la destreza y experiencia del cirujano, y de hacer una sutura sin tensión y en una zona en la que la íntima sea normal en ambos extremos.
- En algunas situaciones se puede hacer una sutura con desviación del vaso en el mismo dedo, es decir aprovechar el vaso sano proximal de un lado y anastomosarlo con el contralateral cuando el cabo proximal está muy deteriorado.
- En el pulgar nos suele gustar hacer una sutura de la arteria directa, pero si esto no es posible y hay que utilizar un injerto venoso, podemos utilizar la arteria comisural dorsal, e incluso hacer una sutura termino-lateral a la radial en la muñeca.

7. Reparación venosa

Suelen repararse dos venas por cada arteria reparada (Figura 37).

Si se identifican fácilmente las venas, podemos decidir si reparar primero la arteria o la vena. Algunos autores prefieren reparar primero las venas, para mantener el campo limpio de sangre. Si es difícil de localizar las venas, po-

demostramos reparar primero las arterias y al refluir la sangre venosa, identificarlas mejor.

Una premisa fundamental con las venas, es que siempre hay que repararlas sin tensión. Si existe tensión, hay que realizar un injerto venoso siempre. De lo contrario, la vena se rasgara, se trombosara y fracasara la sutura.

A veces si el reimplante es muy distal es difícil evidenciar las venas dorsales, y en esta situación podemos mejorar el drenaje venoso de las siguientes formas:

- Reparar las venas volares si están presentes.
- Anastomosis de la arteria digital y ver el flujo venoso retrogrado.
- Raspado de la matriz cada 2 horas o incisión periungueal transversa con introducción de heparina para sangrado venoso.
- Uso de sanguijuelas.

Una vez hecha la sutura es importante que ésta esté cubierta, de lo contrario se desecará la pared y se trombosará. Bien con colgajos de rotación cutáneos, bien con injertos de piel total o parcial, podemos conseguirlo.

8. Reparación de los nervios

Habitualmente no suele haber problemas de defectos y zonas de tensión, al haber acortado el hueso previamente. Es importante el uso del microscopio para ver cuando tenemos un nervio normal para hacer la sutura. La sutura no es difícil pero si es demandante, el nervio mal reparado no avisa como hace la arteria o la vena. Hay que ser muy precisos, y exigentes con la sutura. Habitualmente se reparan de forma primaria durante el reimplante. Si existiera una pérdida de sustancia importante o la sutura queda a tensión, podemos hacer injertos nerviosos.

Para los nervios colaterales, tomaremos los injertos de braquial cutáneo interno. Los nervios se reparan con Nailon monofilamento de entre 8-0 a 10-0. La sutura en los dedos suele ser una sutura epineural y con dos o tres puntos es suficiente. Se utiliza habitualmente adhesivo de fibrina para reforzar la reparación (Tissucol R). En lesiones proximales suelen precisar más puntos de sutura.

9. Cobertura de la piel

Al finalizar el procedimiento, hacemos una hemostasia cuidadosa, y procedemos al cierre.

Podemos encontrar dos situaciones:

- Sin problemas de cobertura: Hay que hacer un adecuado desbridamiento cutáneo para evitar zonas de necrosis cutánea y también zonas de tensión.

No hay que hacer un cierre hermético completo, es preferible que la piel se cierre sin tensión y que no hay compresión de las estructuras reparadas.

- Problema de cobertura: Deberemos de realizar colgajos locales o a distancia para cubrir todas las estructuras. Se puede precisar injertos de piel. Si hay un cierre con un poco de tensión es preferible hacer una fasciotomía profiláctica para prevenir un síndrome compartimental.

El vendaje es muy importante. Debemos de almohadillar muy bien la extremidad o miembro amputado. Hay que evitar la compresión circunferencial ya que puede hacer fracasar un reimplante.

Reimplante de un miembro (28)

El reimplante de los miembros amputados a nivel de la muñeca o proximal a ella, presenta principios de tratamiento similares pero con algunas diferencias.

A nivel proximal a la muñeca, la masa muscular es más importante y esto hace que su afectación por la isquemia sea mayor. Esto hace que el tiempo de isquemia fría sea menor en relación al que existe para un dedo. De hecho si un dedo puede incluso en condiciones ideales reimplantarse a las 24 horas como tiempo extremo, en un brazo no se debería de intentar si han transcurrido más de 12 horas en buenas condiciones.

El desbridamiento es muy importante para evitar la mionecrosis y los problemas de infección secundarios. Además el acortamiento va a permitir ser más agresivo en el desbridamiento y esto hace a su vez que no se precisen con tanta frecuencia injertos vasculares para puentear perdidas de sustancia, salvo que se trate de lesiones a múltiples niveles. Es importante para evitar la mionecrosis, hacer la sutura arterial lo antes posible.

Posteriormente la estabilización del hueso en huesos largos se suele hacer mediante una estabilización con placa y tornillos. A nivel de la muñeca se puede estabilizar mediante clavos de Steinman al igual que se realiza en la muñeca reumática.

Siempre se aconsejan las fasciotomías ya que las principales causas de fracaso de un reimplante proximal son las mionecrosis y las infecciones secundarias.

Es importante en el postoperatorio hacer una exhaustiva evaluación de los tejidos en las primeras 48 horas para detectar una mionecrosis o infección aguda.

La anticoagulación no es necesaria, pero es muy importante mantener el paciente estable para evitar fracasos por hipovolemia. Siempre en los reimplantes se pierde más volumen sanguíneo del que parece.

Al igual que ocurre en amputaciones de los dedos, es crucial el control de las constantes, temperatura... de cara a identificar un fracaso precoz.

Cuidados postoperatorios (49)

Este apartado es el último, pero no por ello el menos importante. Es fundamental hacer un adecuado control postoperatorio, ya que aunque la técnica del reimplante sea exitosa, podemos tener en el postoperatorio un problema de insuficiencia vascular, que haga que el reimplante fracase.

La postura del brazo o mano reimplantada debe ser la siguiente: Codo apoyado sobre la cama, con la mano elevada. Si existe un problema de flujo arterial, la bajaremos un poco para mejorarlo, mientras que si existe un retraso del retorno venoso con congestión venosa, lo elevaremos.

Usar o no anticoagulación es una cuestión controvertida. Nosotros solemos utilizar aspirina a dosis antiagregantes. Únicamente en situaciones de mucho riesgo donde existe un elevado riesgo de trombosis utilizamos Heparinas.

La habitación debe de estar a una temperatura cálida. Hay que evaluar periódicamente el color, relleno y temperatura del reimplante. Uno de los indicadores más fiables es la temperatura de la piel (Figura 38).

Es importante también que el paciente no fume ni tome cafeína. También es aconsejable evitar situaciones de estrés al paciente.

Si pese a todos los cuidados, aparecen signos de alarma como pueden ser palidez, dificultad de relleno, frialdad, deberán de iniciarse medidas inmediatamente. Lo primero hay que curar la herida para ver que no exista una constricción por el vendaje.

Si la herida esta a tensión, hay que retirar las suturas.

Elevar o bajar la mano en dependencia que se trate de un problema arterial o venoso.

Si el paciente está nervioso, se puede usar clorpromazina, que disminuye la ansiedad y el vasoespasmo. Además podemos aumentar la temperatura de la habitación, y retirar los factores estresantes.

Si mejora, perfecto. De lo contrario es aconsejable enviar a la paciente de nuevo a quirófano, siempre entre las 4-6 horas siguientes a la pérdida de perfusión adecuada.

Si se hace en los tiempos descritos, y se soluciona el problema de la sutura, de la trombosis o se identifica una zona lesionada no evidente previamente que se puentea con un injerto venoso, se puede solventar el problema. El resultado dependerá del tiempo que haya pasado, rara vez se soluciona un problema cuando se reexplora un paciente 1 ó 2 días tras el reimplante.

Complicaciones

La cirugía del reimplante no está exenta de complicaciones. Es importante hablar y explicar a la familia que las primeras 48 horas son cruciales en la evolución futura del reimplante.

Las complicaciones que pueden surgir son:

- Fracaso del reimplante: el color negro, es el resultado del fracaso.
- Infección y mionecrosis: estas complicaciones son más frecuentes en amputaciones proximales a la muñeca donde existe una mayor masa muscular. Es importante siempre tras un reimplante poner un tratamiento antibiótico preventivo, para evitar esto y durante la cirugía hacer un adecuado desbridamiento muscular y de partes blandas lesionadas.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de este capítulo son:

1. Con la incorporación de las técnicas microquirúrgicas, los resultados funcionales y estéticos de las manos lesionadas gravemente, han mejorado notablemente.
2. En el medio del accidente laboral y desde el punto de vista económico, el único dedo rentable para reimplantar es el pulgar y los reimplantes de mano y antebrazo distal.
3. Después de mas de 30 años reimplantando extremidades, NO HAY VERDADES ABSOLUTAS, pues como toda técnica, esta evolucionando constantemente y las indicaciones quirúrgicas de reimplante, se amplían cada vez más.
4. El resultado médico va en función de la técnica quirúrgica, el postoperatorio y la rehabilitación. Si todo esto se hace correctamente el resultado será bueno.
5. El resultado social irá en función de la valoración satisfactoria del cirujano con las técnicas empleadas funcionando correctamente, del grado de satisfacción del paciente a nivel funcional y estético y a nivel administrativo fun-

damental en el sistema actual de salud, se medirá por el ahorro económico de la indemnización (incapacidad permanente total y absoluta).

6. La suma de un buen resultado médico y social es lo que hace que progrese la medicina, en mejora de los pacientes.
7. La curva de aprendizaje se debe hacer siempre con animales de experimentación y manos de cadáveres.

AGRADECIMIENTOS:

Mi más profundo agradecimiento para mis profesores, que despertaron en mí la inquietud por la perfección quirúrgica y que sin ellos no estaría hoy en esta tribuna.

Dr. Barco, Dr. Calatayud Maldonado, Dr. Chen, Dr. García Julve, Dr. Kleimert, Dr. Lozano Blesa, Dr. Lozano Monzón, Dr. Nava Pechero, Dr. Rota Moño, Dr. Scheker, Dr. Tubiana, Dr. Webser, y un largo etcétera.

BIBLIOGRAFIA

1. *Green's Operative Hand Surgery*. Chapter 44 Microsurgery principles. 1.529–1.568. Fifth edition, 2005.
2. KLEINERT, H.E.; JUHALA, C.A.; TSAI, T.M.; VAN BEEK, A.: «Digital replantation: Selection, technique, and results». *Orthop Clin North Am*, 8:309–318. 1977.
3. KOMATSU, S.; TAMAI, S.: «Successful replantation of a completely cut-off thumb: Case report». *Plast Reconstr Surg*, 42:374–377. 1968.
4. MARQUINA, P.: *Manual de Microcirugía de la Mano*. Mutua MAZ. Zaragoza, 2009.
5. ACLAND, R.: «New instruments for microvascular surgery». *Br J Surg*, 59:181–184. 1972.
6. NUNLEY, J.A.: «Microscopes and microinstruments». *Hand Clin*, 1:197–204. 1985.
7. O'BRIEN, B.M.: *Microvascular Reconstructive Surgery*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1977.
8. ALBERTENGO, J.G.; RODRIGUEZ, A.; BUNCKE, H.J.; HALL, E.J.: «A comparative study of flap survival rates in end-to-end and end-to-side microvascular anastomosis». *Plast Reconstr Surg*, 67:194–199. 1981.
9. AWWAD, A.M.: «A training card for microsurgery». *Microsurgery*, 5:160. 1984.
10. ROMANO, J.E.; BIEL, M.A.: «Thrombolysis in microvascular surgery using tissue-type plasminogen activator». *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 115:1.318–1.321. 1989.
11. ROOKS, M.D.; SLAPPEY, J.; ZUSMANIS, K.: «Precision of suture placement with microscope- and loupe-assisted anastomoses». *Microsurgery*, 14:547–550. 1993.

12. BALLANTYNE, D.L.; CHIN D.T.W.; RAZABONI, R.M.; et al: *Introduction to Microsurgery: A Microvascular and Microneurological Laboratory Manual*. Baltimore, University Park Press, 1985.
13. BALLANTYNE, D.L.; RAZABONI, R.M.; HARPER, A.D.: *Microvascular Surgery. A Laboratory Manual*. New York, Institute of Reconstructive Plastic Surgery, New York University Medical Center, 1980.
14. BALLANTYNE, D.L.; REIFFEL, R.S.; HARPER, A.D.: «A systematic learning program for microvascular technique». *Plast Reconstr Surg*, 65:80–82. 1980.
15. BIEMER, E.: «Vein grafts in microvascular surgery». *Br J Plast Surg*, 30:197–199. 1977.
16. BLAIR, W.F.; CHANG, L.; PEDERSEN, D.R., et al: «Hemodynamics after autogenous interpositional grafting in small arteries». *Microsurgery*, 7:84–86. 1986.
17. SINCLAIR, S.: «The importance of topical heparin in microvascular anastomoses: A study in the rat». *Br J Plast Surg*, 33:422–426. 1980.
18. URBANIAK, J.R.; SOUCACOS, P.N.; ADELAAR, R.S.; et al: «Experimental evaluation of microsurgical techniques in small artery anastomoses». *Orthop Clin North Am*, 8:249–263, 1977.
19. WILBER, R.G.; SHAFFER, J.W.; FIELD, G.A.: «The effect of redundancy and tension on microvascular vein grafts». *J Hand Surg*, [Am] 9:649–652. 1984.
20. YAMANO, Y.: «Replantation of the amputated distal part of the fingers». *J Hand Surg*, [Am] 10:211–218. 1985.
21. YU, H.L.; SAGI, A.; FERDER, M.; STRAUCH, B.: «A simplified technique for end-to-end microanastomosis». *J Reconstr Microsurg*, 2:191–194. 1986.
22. SUNDERLAND, S.: *Nervios periféricos y sus lesiones*. Salvat editores, S.A. Barcelona, 1985. Págs 489–660.
23. WRICK, J.D.: «Secondary nerve reconstruction». *Hand Clin*, 8(3):587–598. 1992.
24. AYALA, H.; PALLAZZI, S.: «Cirugía de los nervios periféricos». *Rev. Ortop. Traum.*, 28(IB):534–544. 1984.
25. STRICKLAND, J.W.: «Mano». En la serie *Máster en cirugía ortopédica*. Director de la serie Thompson, R.C. Marbán libros, S.L. Madrid, 1999. Págs. 281–350.
26. TERRIS, D.; FEE, W.: «Current issues in nerve repair». *Arch. Otolaryngology Head Neck Surg*, 119:725–730. July 1993.
27. *Green's Operative Hand Surgery*. Chapter 45 Reimplantes. 1.569–1.586. Fifth edition, 2005.
28. AKYUREK, M.; SAFAK, T.; KECIK, A.: «Fingertip replantation at or distal to the nail base: Use of the technique of artery-only anastomosis». *Ann Plast Surg*, 46:605–612. 2001.
29. ARAKAKI, A.; TSAI, T.M.: «Thumb replantation: Survival factors and re-exploration in 122 cases». *J Hand Surg* [Br] 18:152–156. 1993.
30. BAKER, G.L.; KLEINERT, J.M.: «Digit replantation in infants and young children: Determinants of survival». *Plast Reconstr Surg*, 94:139–145. 1994.

31. BIEBER, E.J.; WOOD, M.B.; COONEY, W.P.; AMADIO, P.C.: «Thumb avulsion: Results of replantation/revascularization». *J Hand Surg*, [Am] 12:786–790. 1987.
32. CHEN, C.T.; WEI, F.C.; CHEN, H.C.; et al: «Distal phalanx replantation». *Microsurgery*, 15:77–82. 1994.
33. BETANCOURT, F.M.; MAH, E.T.; MCCABE, S.J.: «Timing of critical thrombosis after replantation surgery of the digits». *J Reconstr Microsurg*, 14:313–316. 1998.
34. CHUANG, D.C.; LAI, J.B.; CHENG, S.L.; et al: «Traction avulsion amputation of the major upper limb: A proposed new classification, guidelines for acute management, and strategies for secondary reconstruction». *Plast Reconstr Surg*, 108:1.624–1.638. 2001.
35. FOUCHER, G.; NORRIS, R.W.: «Distal and very distal digital replantations». *Br J Plast Surg*, 45:199–203. 1992.
36. GOLDNER, R.D.; STEVANOVIC, M.V.; NUNLEY, J.A.; URBANIAK, J.R.: «Digital replantation at the level of the distal interphalangeal joint and the distal phalanx». *J Hand Surg* [Am] 14:214–220. 1989.
37. GOLDNER, R.D.; NUNLEY, J.A.: «Replantation proximal to the wrist». *Hand Clin*, 8:413–425. 1992.
38. GLICKMAN, L.T.; MACKINNON, S.E.: «Sensory recovery following digital replantation». *Microsurgery*, 11:236–242. 1990.
39. IDLER, R.S.; STEICHEN, J.B.: «Complications of replantation surgery». *Hand Clin*, 8:427–451. 1992.
40. URBANIAK, J.R.: «To replant or not to replant? That is not the question» [editorial]. *J Hand Surg*, [Am] 8:507–508. 1983.
41. MATSUDA, M.; CHIKAMATSU, E.; SHIMIZU, Y.: «Correlation between number of anastomosed vessels and survival rate in finger replantation». *J Reconstr Microsurg*, 9:1–4. 1993.
42. ZUKER, R.M.; STEVENSON, J.H.: «Proximal upper limb replantation in children». *J Trauma*, 28:544–547. 1988.
43. NUNLEY, J.A.; GOLDNER, R.D.; URBANIAK, J.R.: «Skeletal fixation in digital replantation: Use of the «H» plate». *Clin Orthop*, 214:66–71. 1987.
44. WHITNEY, T.M.; LINEAWEAVER, W.C.; BUNCKE, H.J.; NUGENT, K.: «Clinical results of bony fixation methods in digital replantation». *J Hand Surg* [Am], 15:328–334. 1990.
45. PEDERSON, W.C.: «Replantation». *Plast Reconstr Surg*, 107:823–841. 2001.
46. TSAI, T.M.; MANSTEIN, C.; DUBOU, R.; et al: «Primary microsurgical repair of ring avulsion amputation injuries». *J Hand Surg*, [Am] 9:68–72. 1984.
47. WEILAND, A.J.; RASKIN, K.B.: «Philosophy of replantation 1976–1990». *Microsurgery*, 11:223–228. 1990.
48. REAGAN, D.S.; GRUNDBERG, A.B.; GEORGE, M.J.: «Clinical evaluation and temperature monitoring in predicting viability in replantations». *J Reconstr Microsurg*, 10:1–6. 1994.

Figura 1. Gafas lupa.

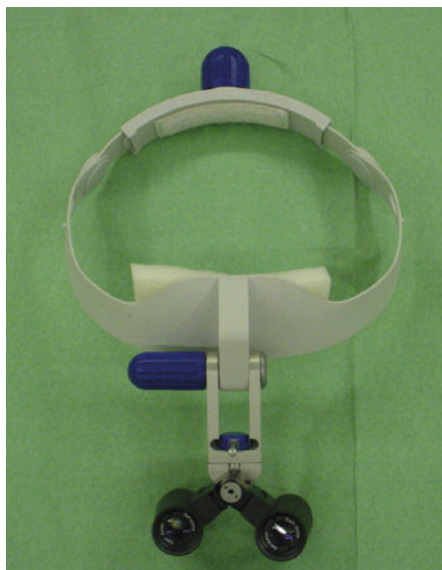


Figura 2. Microscopio.



Figura 3. Instrumental de microcirugía con pinzas rectas y curvas, de uso habitual en este tipo de cirugía.



Figura 4. Imagen de disección de una arteria femoral en un animal de experimentación, con clamps vasculares colocados.

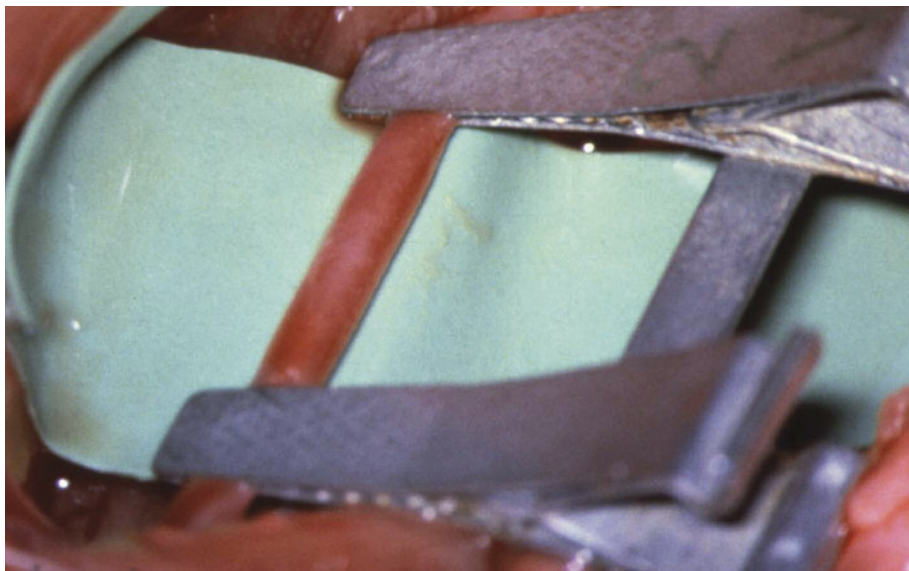


Figura 5. Arteriotomía con tijera recta de vaso.

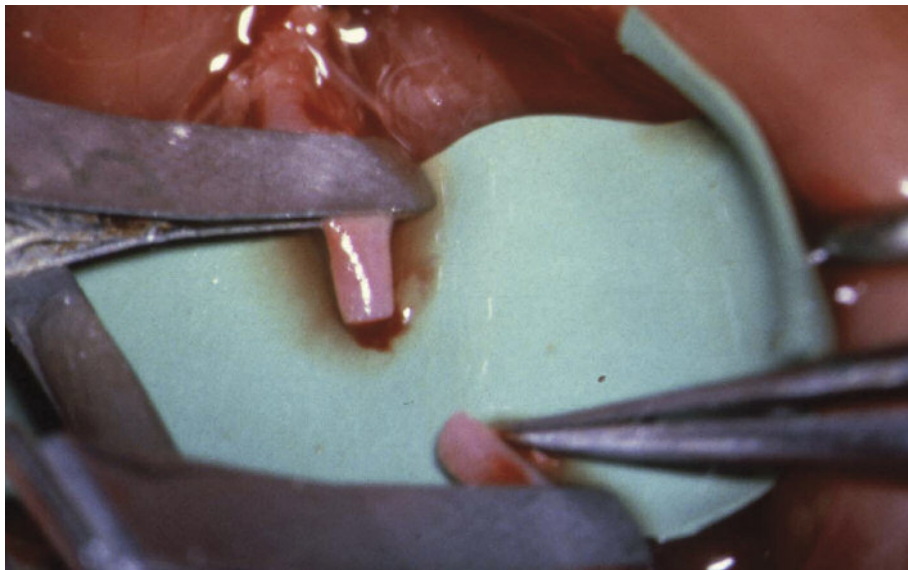


Figura 6. Limpieza e irrigación de vaso.

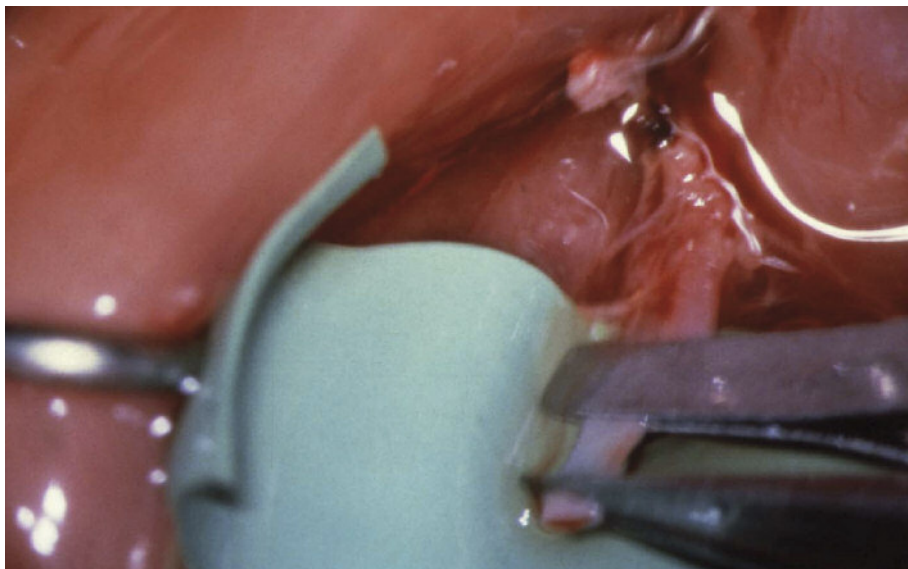


Figura 7. Imagen de adventicectomía en un pequeño vaso.

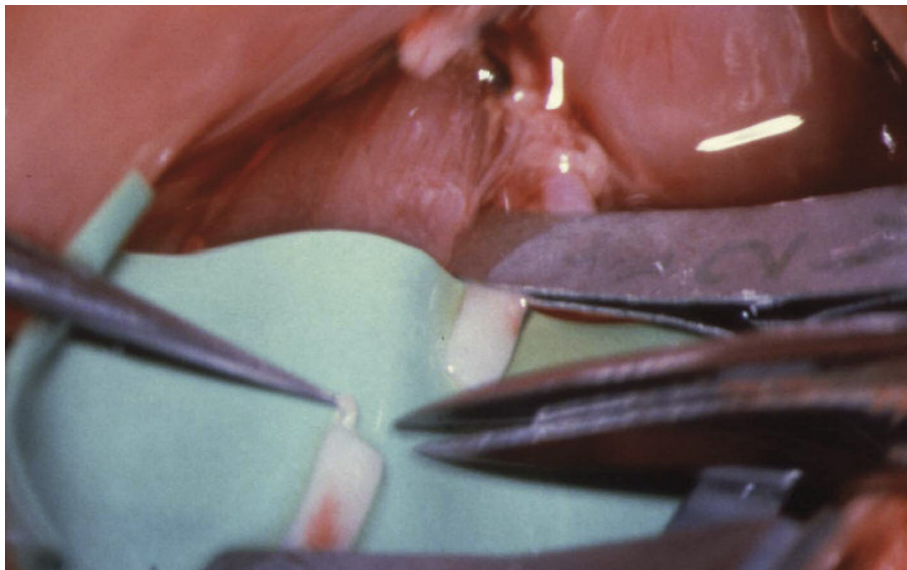


Figura 8. Aproximación de clamp para que no haya tensión en borde de sutura vascular.

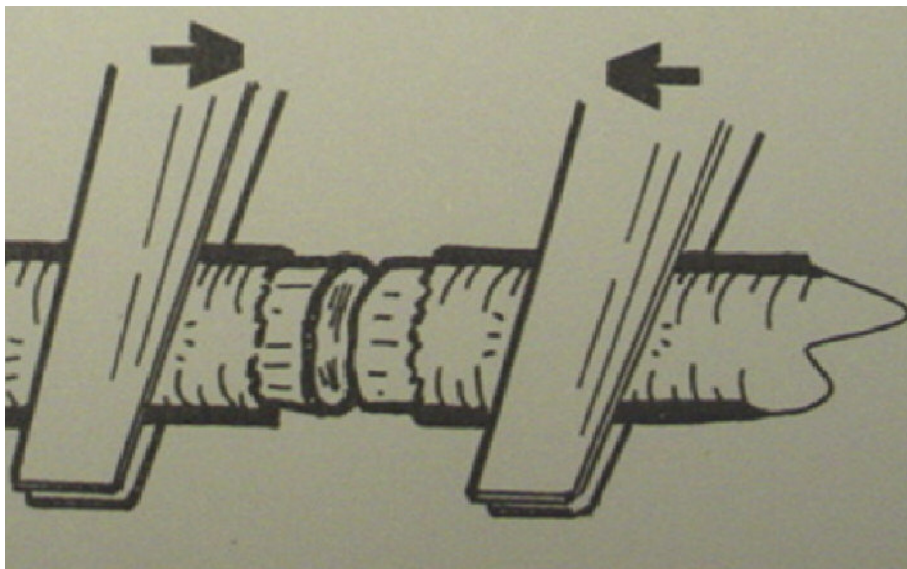


Figura 9. Colocación de dos primeros puntos guía (1 y 2).

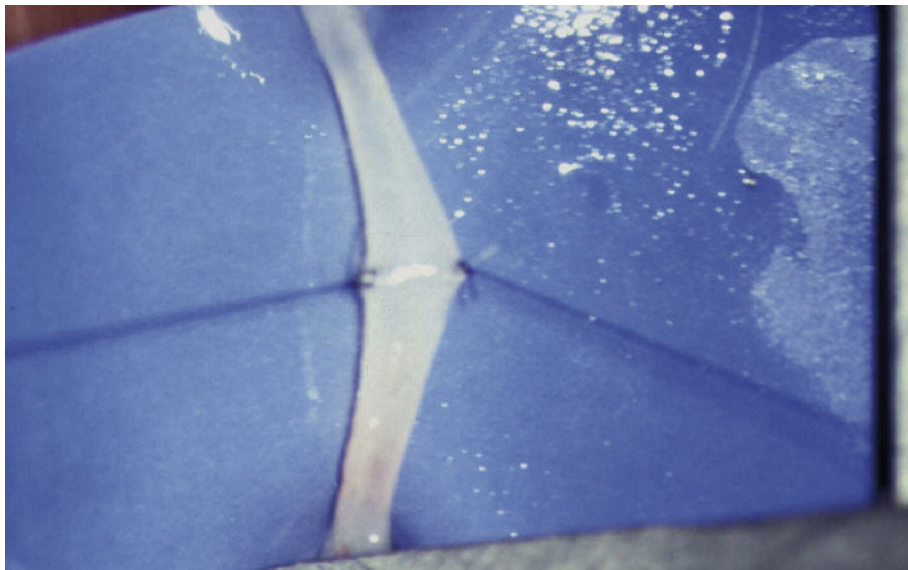


Figura 10. Punto central (3) en cara anterior entre los puntos guía (1 y 2).

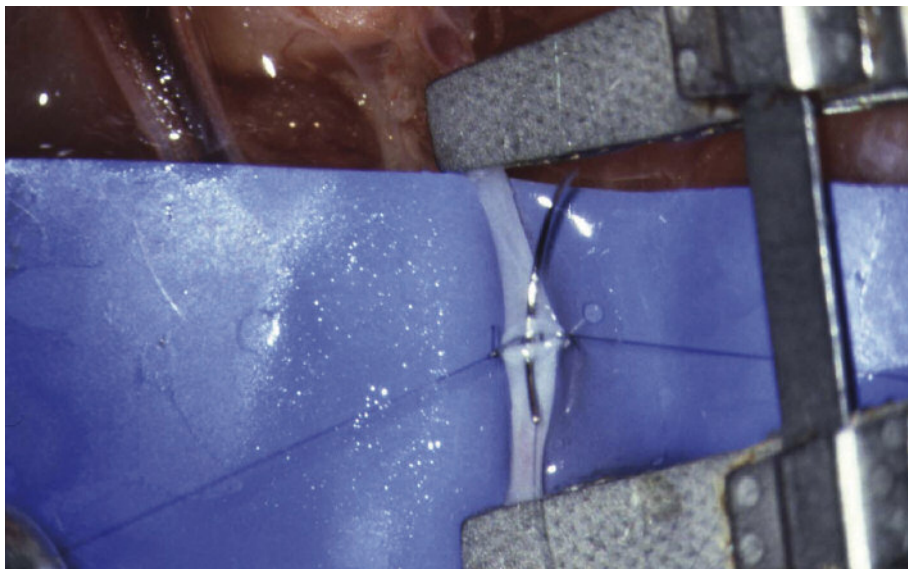


Figura 11. Imagen de sutura de cara anterior de arteria.

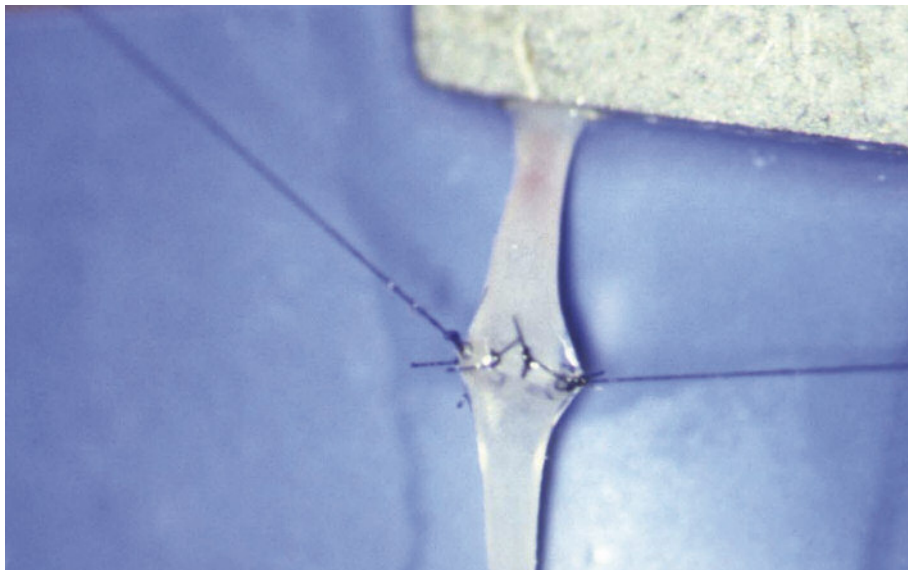


Figura 12. Volteamos el clamp y exposición de cara posterior. Comprobación de que pared posterior esta libre.

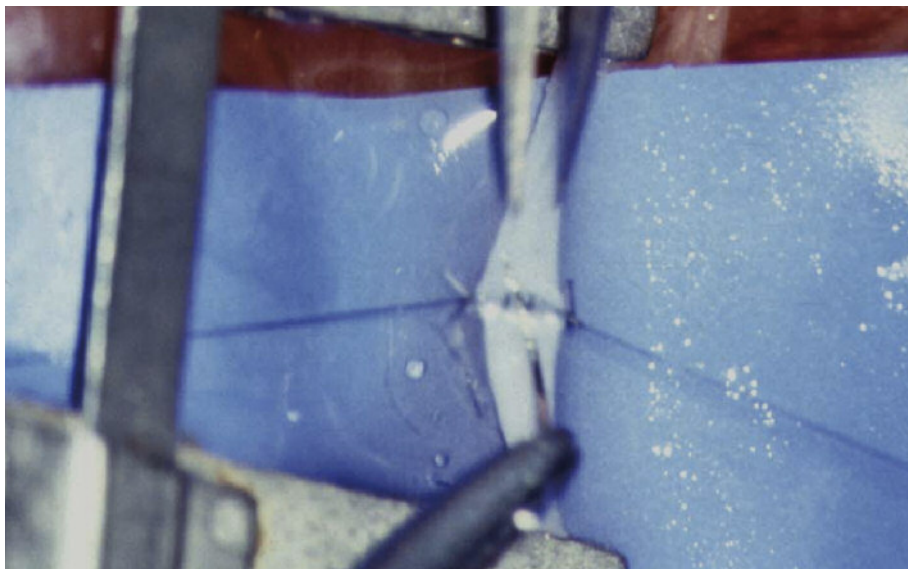


Figura 13. Sutura de cara posterior. Se da en zona central el tercer punto guía de la triangulación y posteriormente el resto centrados.

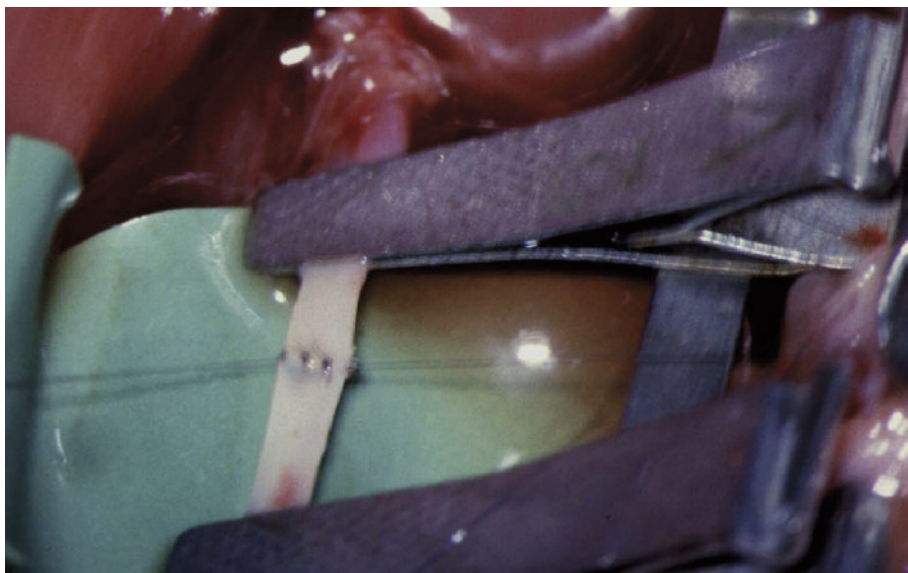


Figura 14. Soltamos clamp distal, para ver si refluye por zona de sutura.

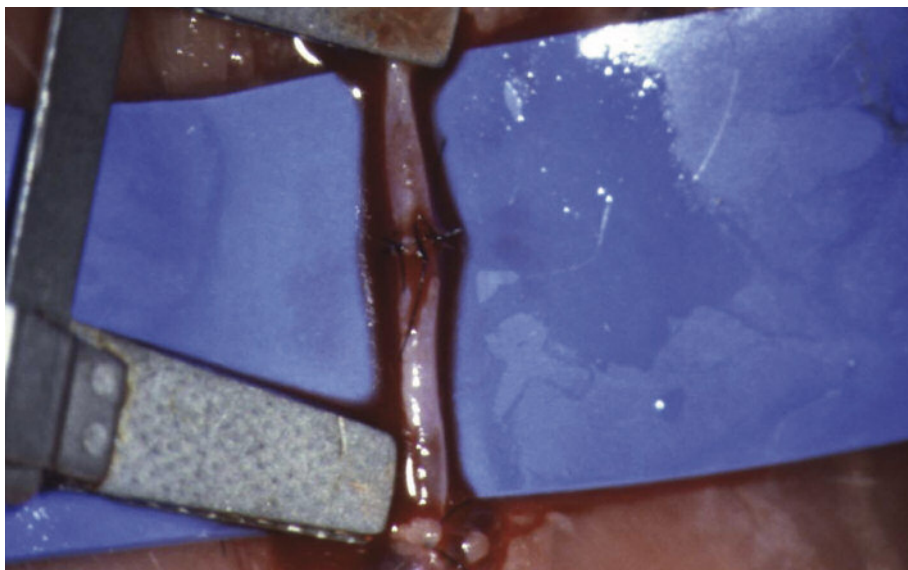


Figura 15. Imagen de sutura vascular arterial tras soltar el clamp vascular proximal.

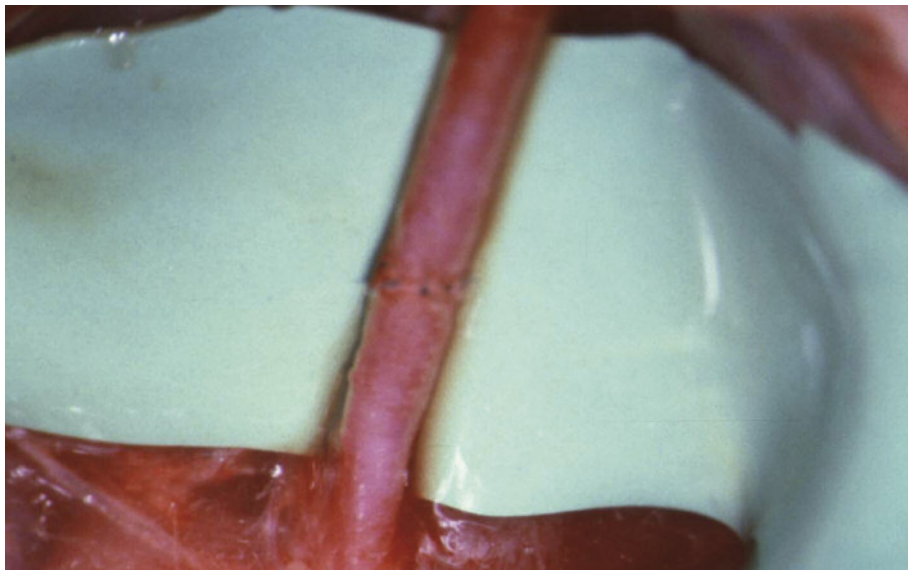


Figura 16. Test de permeabilidad de O'Brien.

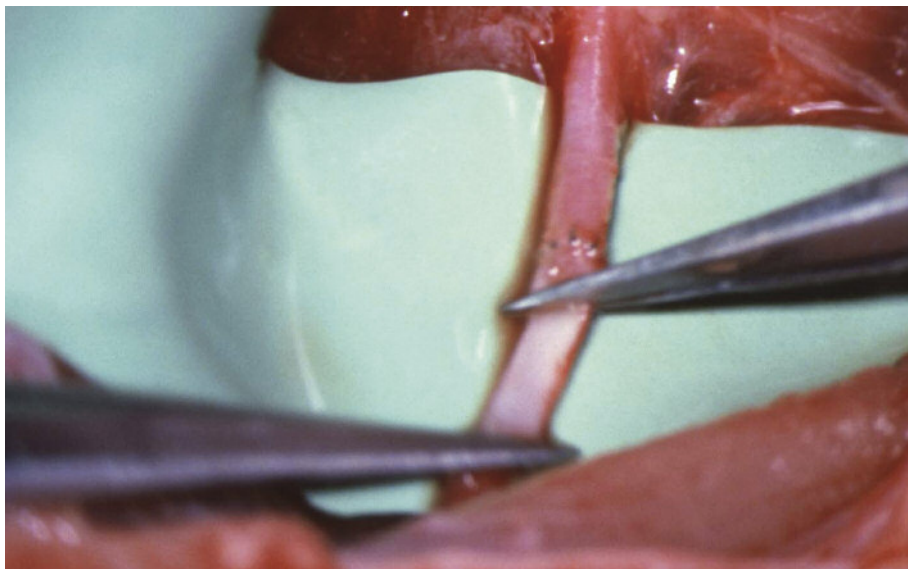


Figura 17. Sutura Termino–lateral de arterias carótidas.

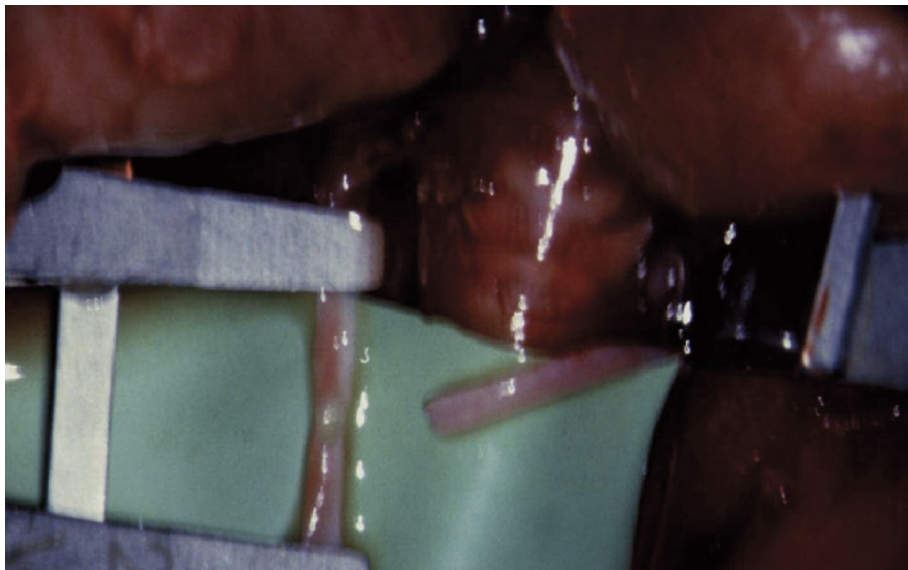


Figura 18. Sutura de cara posterior de sutura termino–lateral..

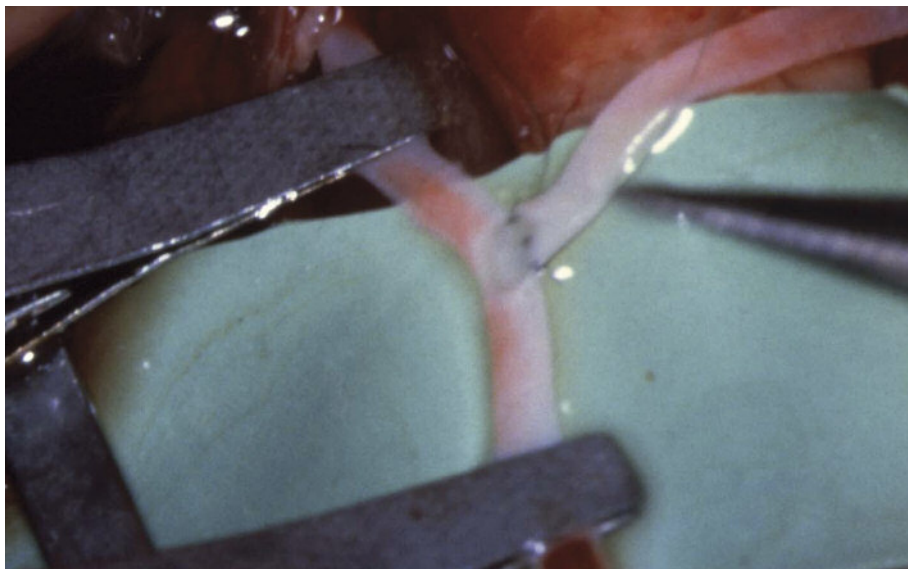


Figura 19. Sutura de cara anterior de sutura termino-lateral.

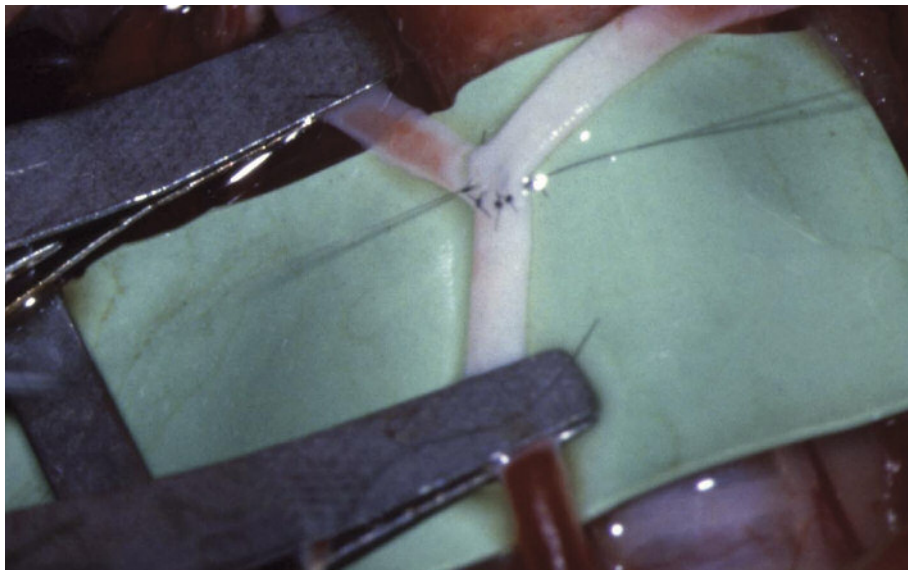


Figura 20. Imagen de sutura arterial termino-lateral tras soltar los clamps vasculares.



Figura 21. Imagen de injerto venoso previo a la sutura.

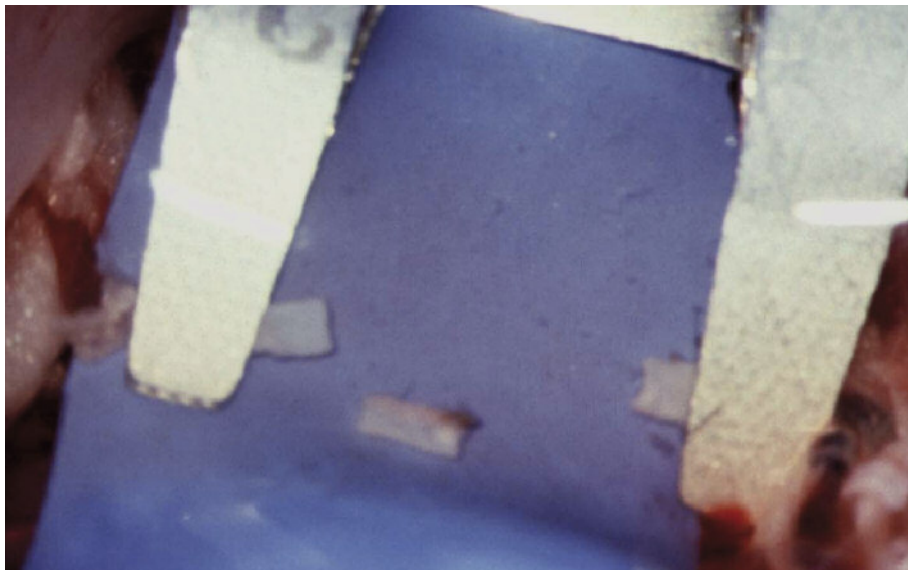


Figura 22. Sutura de injerto venoso tras suelta de clamp proximal.

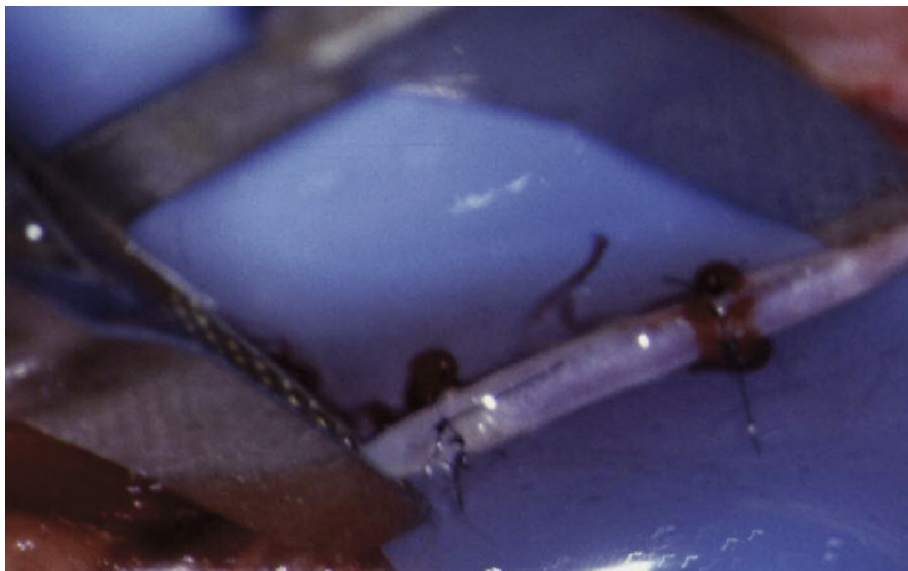


Figura 23. Imagen tras Sutura venosa.



Figura 24. Sutura epineural.

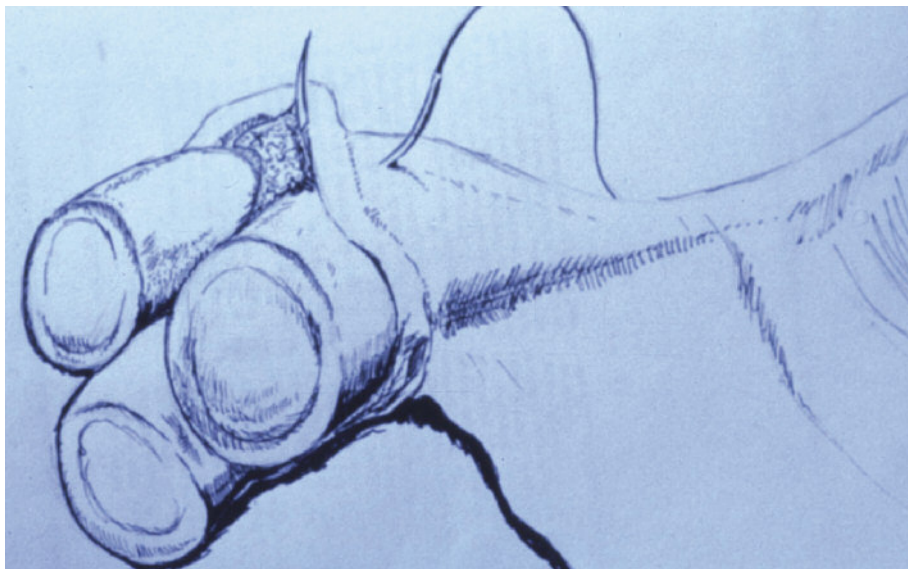


Figura 25. Imagen sutura epineural de nervio ciático de la rata.

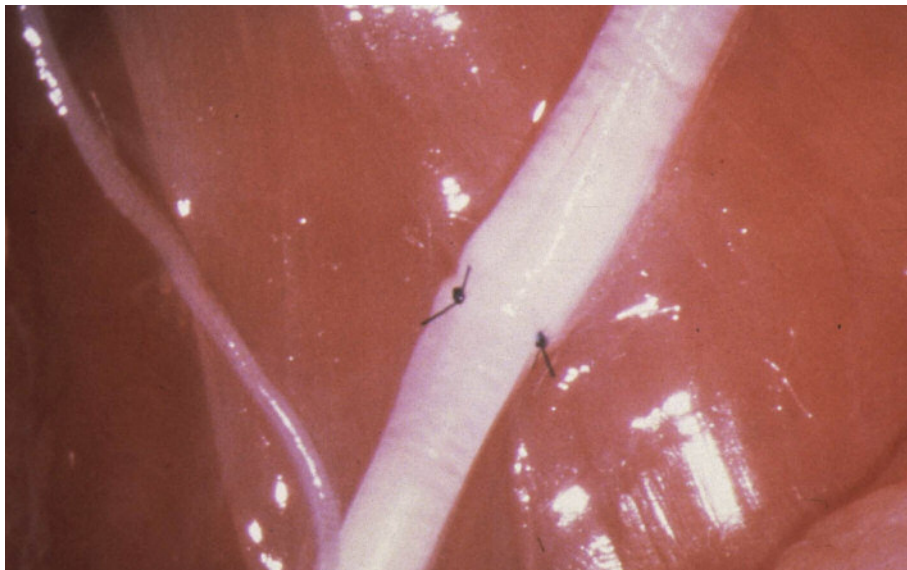


Figura 26. Sutura perineural.

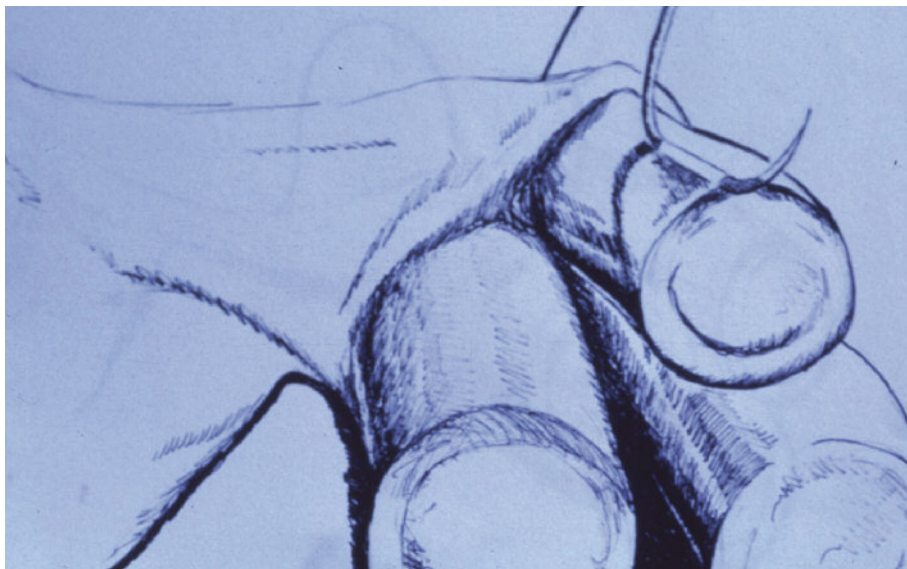


Figura 27A. Defecto de nervio mediano y sus ramas tras traumatismo. Injerto nervioso de nervio sural, reconstruyendo nervio mediano proximalmente y comisurales distalmente (27A y 27B).



Figura 27B.

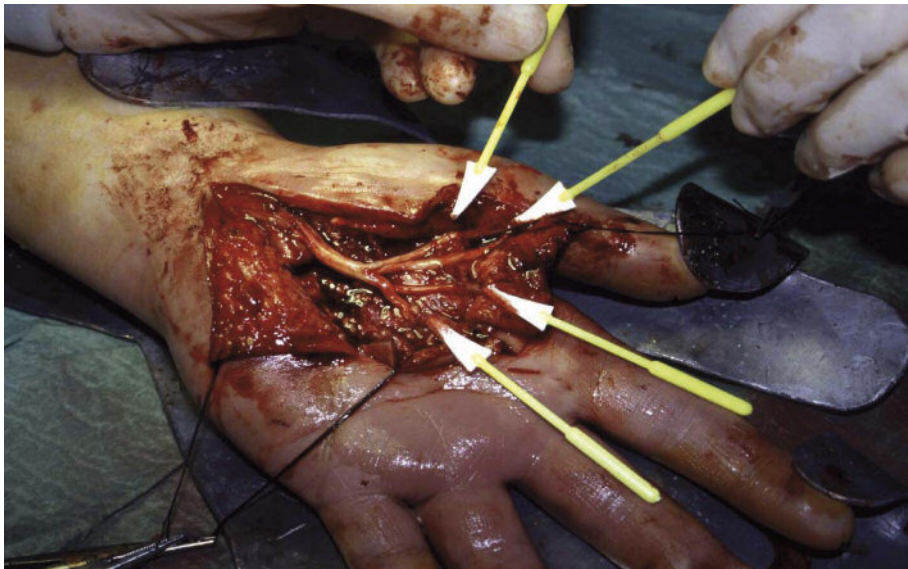


Figura 28. Imagen de amputación total, que es candidato a reimplante.



Figura 29. Lesión con amputación subtotal, candidato a revascularización.



Figura 30A. Revascularización de pulgar, imagen preoperatoria y postoperatoria tras cicatrización de partes blandas (30A, 30B, 30C y 30D).



Figura 30B.



Figura 30C.



Figura 30D.



Figura 31A. Amputación pulgar y segundo dedo. Reimplante pulgar y ampliado de comisura. Mano de 4 dedos con muy buena función. (31A, 31B, 31C, 31D).

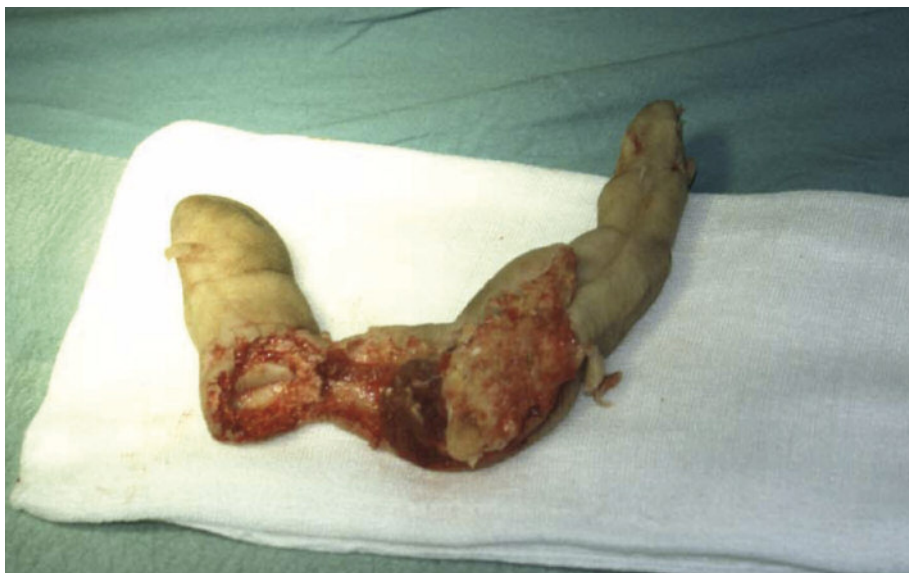


Figura 31B.



Figura 31C.



Figura 31D.



Figura 32A. Amputación a través de la mano. Reimplante. Primer caso de reimplante en España intervenido por Dr. Pedro Marquina. (32A, 32B, 32C).



Figura 32B. Imagen tras Sutura venosa.

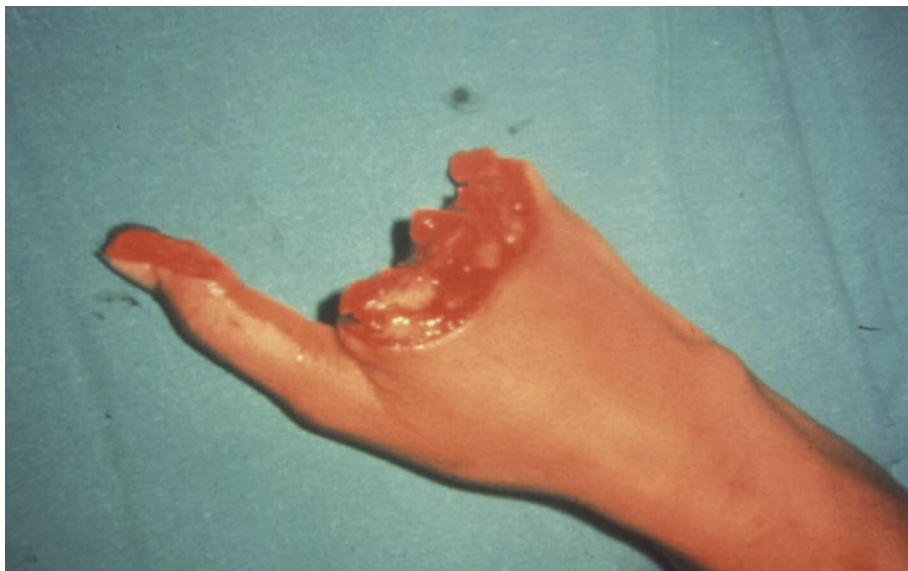


Figura 32C. Imagen de sutura

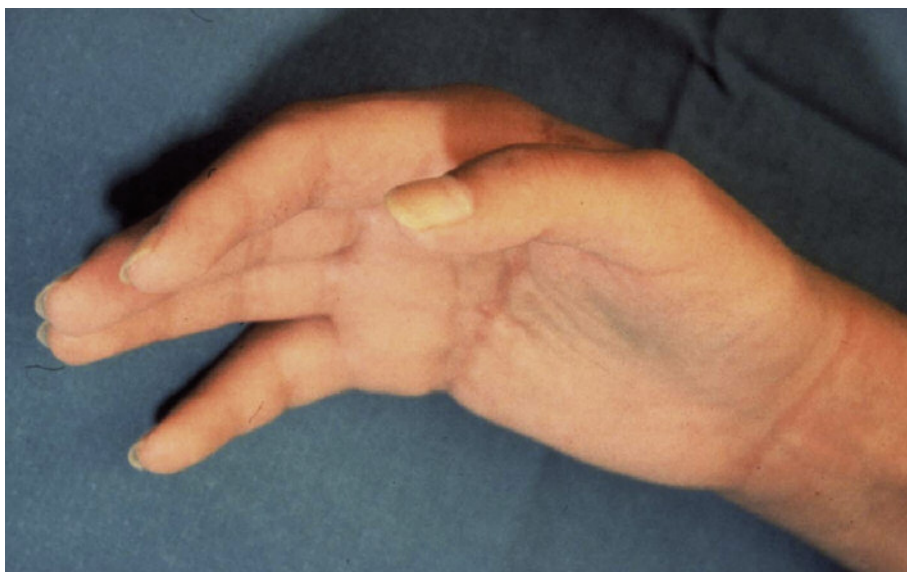


Figura 33A. Reimplante a nivel de la muñeca (33A y 33B).

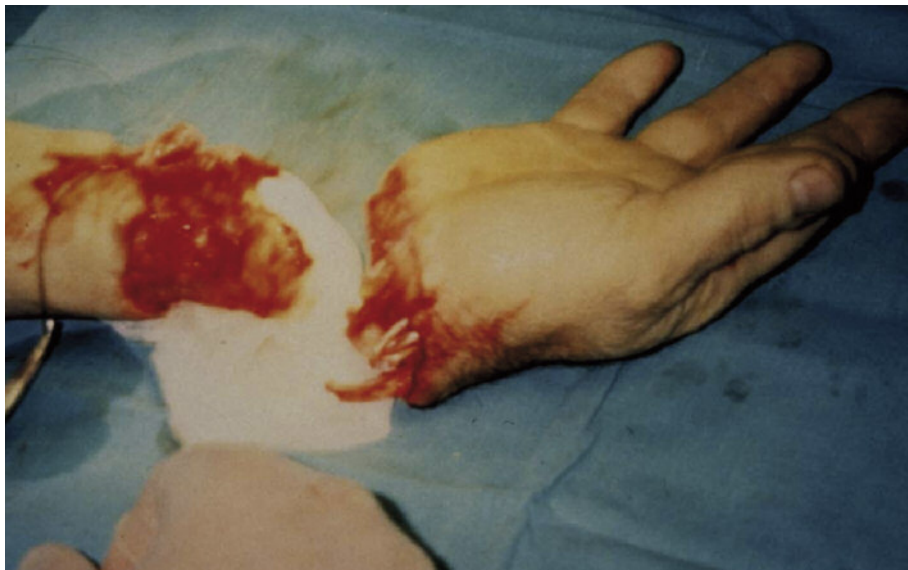


Figura 33B.



Figura 34. Avulsión, mal pronóstico de reimplante y probable contraindicación.

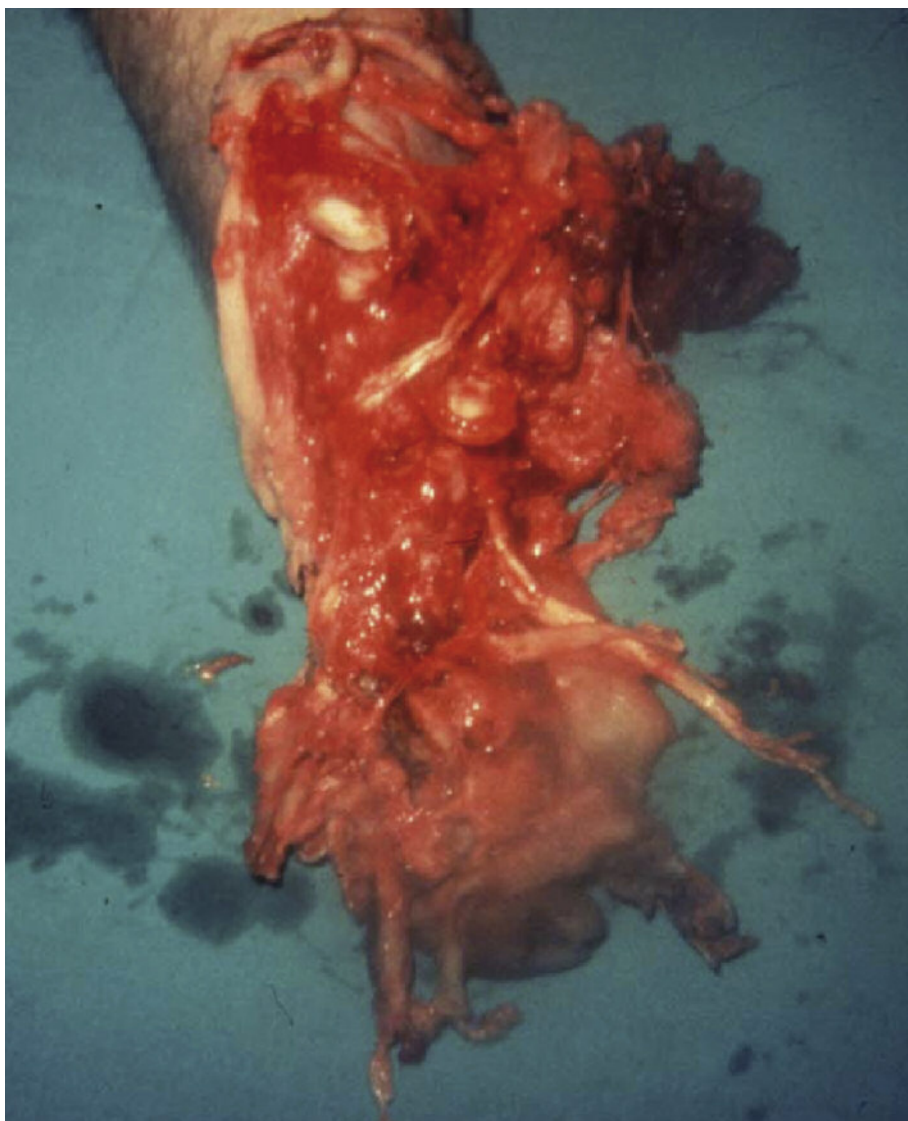


Figura 35. Identificación de arterias, venas y nervios previo a reimplante.



Figura 37. Imagen de sutura venosa dorsal en reimplante de un pulgar.

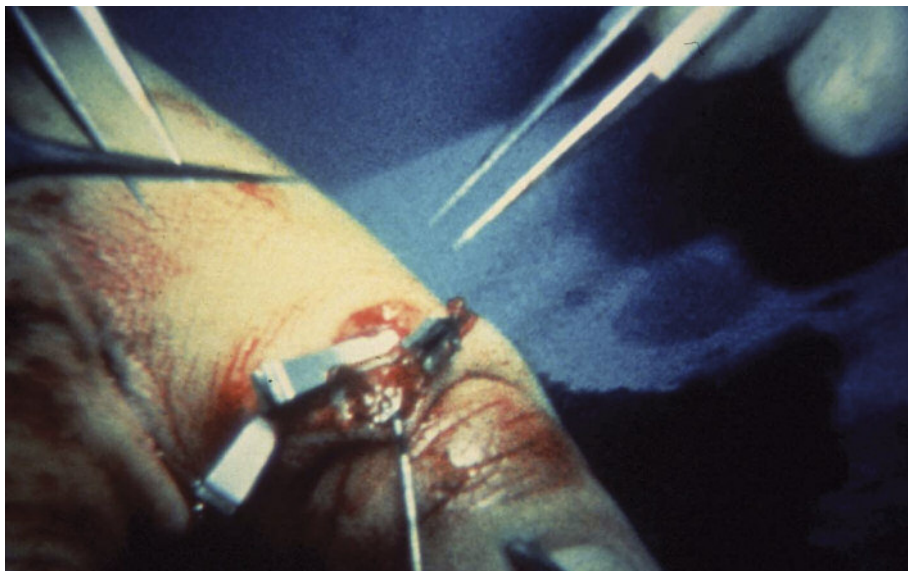


Figura 38. Imagen de valoración postoperatoria de relleno y temperatura digital.



SESIÓN CONJUNTA
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA
Y DEL COLEGIO DE INGENIEROS DE CAMINOS,
CANALES Y PUERTOS DE ARAGÓN

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 17 DE NOVIEMBRE DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

EL RECIENTE DESCUBRIMIENTO DE LA
FUENTE SANTA, QUE FUE EL MEJOR
BALNEARIO DEL ATLÁNTICO, TRES SIGLOS
SEPULTADO POR LAS LAVAS DE UN VOLCÁN

POR EL
DR. D. CARLOS SOLER LICERAS
DOCTOR INGENIERO DE CAMINOS, CANALES Y PUERTOS
JEFE DE PLANIFICACIÓN, ESTUDIOS E HIDROLOGÍA DE LA
DIRECCIÓN GENERAL DE AGUAS DEL GOBIERNO DE CANARIAS

PRESENTADO POR EL
ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ GAUDÓ GAUDÓ
ACADÉMICO NUMERARIO



Ilmo. Sr. D. Francisco José Gaudó Gaudó.

Excelentísimo señor presidente
ilustrísimas señoras y señores académicos
señoras y señores

En el III Congreso de Ingeniería Civil, Territorio y Medio Ambiente celebrado en Octubre de 2006 en Zaragoza y organizado por el Colegio de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos, el Doctor D. Carlos Soler presentó una comunicación sobre las obras de localización de La Fuente Santa en la isla de La Palma; balneario que fue sepultado por la lava debido a una erupción volcánica, hace tres siglos.

Como moderador de la sala donde se expuso la comunicación, ya indiqué mi interés sobre el tema, debido a mi condición de Médico con la especialidad de Hidrología (Balnearios).

Le pregunté sobre la composición de las aguas y me dijo que eran cloruradas y que contenían carbónico.

Inmediatamente le comenté que si estas aguas eran cloruradas carbogaseosas se trataba de las aguas «joya» de la hidrología médica, ya que eran las únicas que no existían en España y solamente se encontraban en Royat (Francia), Nauheim (Alemania), que además eran vasodilatadoras periféricas y se utilizaban en el tratamiento de la claudicación intermitente.

Con posterioridad, se me facilitaron los análisis de dichas aguas y más datos de las mismas, con objeto de que opinase sobre los aspectos que considerase interesantes.

Manifesté que el redescubrimiento de la Fuente Santa en la isla de La Palma, después de más de tres siglos oculta por la lava volcánica, había sido un acontecimiento hidrológico de gran interés.

Ratificaba que lo más relevante a mi entender, era que estábamos ante unas aguas cloruradas carbogaseosas, únicas en nuestro país.

Efectivamente, cualquier tratado de Hidrología Médica, alabará las excelencias de las aguas cloruradas carbogaseosas y de sus efectos en el sistema circulatorio.

Comenté como ciertos detalles históricos de la Fuente Santa tenían su explicación, ya que se conocía que se habían llegado a tratar en dicho balneario, enfermedades como la lepra o la sífilis.

Evidentemente, no se podían curar dichas enfermedades en los siglos XVI y XVII pero posiblemente, debido a sus propiedades vasodilatadoras periféricas y cicatrizantes, se obtenía alivio en estas enfermedades y muchas otras.

Era lógico pues que, en su momento fuese el Balneario mas afamado del Atlántico.

Es más se tenía conocimiento de que la Fuente Santa estaba en el mismo litoral, era híper termal, disponía de dos balsas o zonas con aguas a dos temperaturas diferentes y en marea alta se cubrían dichas balsas con agua del mar. Es decir, se sabía cómo eran los tratamientos: al aire libre y con el agua tal como salía si bien con dos enfriamientos o temperaturas.

En la actualidad se podría reconstruir ese sistema de tratamiento, y únicamente habría que tener mucho cuidado con la posible hipotensión que producen dichas aguas por su poder vasodilatador.

Incluso he asesorado de la tramitación a seguir en estos casos de Balnearios sepultados, y he expuesto lo que está ocurriendo en nuestro Balneario de Tiermas, que fue inundado por el embalse de Yesa.

El tema de las erupciones volcánicas me ha interesado desde hace tiempo y he asistido a varios Congresos de vulcanología.

En Canarias se tiene conocimiento de la actividad volcánica desde el año 1341 cuando unos navegantes italianos no se atrevieron a desembarcar por una erupción del Teide. Posteriormente ocurre lo mismo con navegantes portugueses en 1393 y 1430.

En 1492 cuando Colón marcha a descubrir América, pasa por el Sur de Tenerife para ir a La Gomera (donde siempre pasaba un mes antes de emprender sus viajes) y describe que había una erupción en Tenerife. Unos autores suponen que fue del volcán Boca Cangrejo y otros del Pico Viejo, al sur de la isla de Tenerife, pero posiblemente fuese del Teide.

Después de conquistadas las Islas se tiene ya constancia de quince erupciones. Las más conocidas son las siguientes:

En la isla de La Palma, Los Llanos, en 1585. En la misma isla en 1646 y en 1677 en el que el volcán San Antonio sepulta la Fuente Santa.

En 1704 la de Los Infantes y en 1705 la de Almarchiga y la de Dos Roques y Siete Fuentes (con 16 muertos) y 1706 la de Garachico que destruye totalmente el poblado y su importante puerto, todo ello en la isla de Tenerife.

En 1730 a 1736 la de Timanfaya, en Lanzarote, que destruye más de veinte aldeas. En la actualidad aun existen zonas calientes, debidas al magma.

En 1909 la del Chinyero, en Tenerife, muy bien descrita ya que se utilizaron palomas mensajeras que informaban puntualmente de lo que acontecía.

En 1949 varias erupciones en la isla de La Palma, y en la misma isla, en 1971, la del volcán Teneguía que volvió a cubrir de lava la Fuente Santa.

Es decir que existen erupciones cada cuarenta años aproximadamente.

Actualmente tenemos en la isla de El Hierro.

Hoy se sabe cuándo va a ocurrir por los temblores previos y sus frecuencias y por los gases que se emanan, pero no se puede predecir su duración.

Desde el redescubrimiento de la Fuente Santa, se han efectuado algunas pruebas como: ensayos de bombeo, análisis repetidos de las aguas durante los bombeos para llegar a conocer el caudal de utilización, pero por diversos motivos poca cosa más.

El problema es que tres organismos: el Gobierno de Canarias, el Gobierno de la Isla de la Palma o Cabildo y el Ayuntamiento de Fuencaliente, estaban interesados en ser los propietarios de La Fuente Santa y no se ponían de acuerdo.

Recientemente, parece que ya se esta de acuerdo, pero se ha perdido tiempo en realizar las pruebas médicas de los posibles tratamientos.

Como vamos a escuchar, la historia es apasionante, tanto del Balneario como de las erupciones que lo sepultaron, los 18 o 19 intentos interrumpidos que se han llevado a cabo para encontrar La Fuente Santa y la Obra final de recuperación de la Fuente.

Todo ello nos lo va a exponer Carlos Soler, que ha sido el Director de la Obra que la ha recuperado.

El Dr. Soler nace en Madrid, donde permanece hasta terminar la carrera, si bien los veranos los pasa en Tamarite de Litera, por lo que tiene algo de raigambre aragonesa y se despierta en él un interés, desde niño, por el agua como a todos los aragoneses.

El bachillerato lo cursa en el Instituto Ramiro de Maeztu de Madrid y es allí donde aprende algo que no es frecuente: escribir y redactar, disciplinas que luego pone en práctica, incluso con algunas novelas. Tengo referencias de que en el Real Colegio Alfonso XII de los Agustinos de El Escorial se preocupaban de enseñar a redactar a los alumnos y que sus métodos pasaron al Instituto Ramiro de Maeztu de Madrid.

Estudia Ingeniería de Caminos Canales y Puertos en Madrid, con la especialidad de Hidráulica y Energética, posteriormente realiza el Doctorado.

Su actividad profesional se ha desarrollado en Canarias, como el mismo dice: *el lugar donde se ha buscado agua con mayor afán y con mayor éxito*, lo que no le ha impedido trabajar en muchos otros lugares del mundo como han sido Las Antillas, Cabo Verde, Galápagos, El Amazonas y Senegal.

Su actividad siempre ha estado marcada por la escasez de agua y la complejidad de los terrenos volcánicos, proyectando y dirigiendo obras hidráulicas como presas, balsas, pozos, galerías o elaborando Planes Hidrológicos como los de Galápagos, El Hierro, La Gomera, y La Palma.

Su trabajo ha sido merecedor de diferentes distinciones, y ha proyectado balsas únicas en su género como la laguna de Barlovento, o construido las de Adeyhamen y Bediesta.

Ejecutor de la galería de mayor caudal y calidad de agua de Canarias como fue el túnel del Trasvase en La Palma; o perforar el único pozo-galería artesiano de Canarias; los Padrones en El Hierro, por el que recibió el Premio Agustín de Betancourt 1997 a la mejor Obra Hidráulica del año.

Pero ninguna de ellas le ha deparado mayor alegría que la galería de la recuperación de la Fuente Santa con la que encontró y desenterró y que hoy sabemos que es el único manantial termal de España de aguas clorurado sódicas carbogaseosas.

Es Funcionario del Gobierno de Canarias y Profesor Titular en la Escuela de Ingeniería Civil de la Universidad de la Laguna.

Ha impartido más de cincuenta conferencias, presentado comunicaciones en veinte en Congresos, escrito más de veinte artículos y es autor de quince libros como «El Agua y La Tierra», «Los Siete Sabios y el Agua», «Historia de la Fuente Santa», «Las obras Hidráulicas en terrenos volcánicos». Ha escrito cuatro novelas.

Experto en aguas por la Unión Europea y así como experto reconocido en Hidrotectónica con teorías propias.

He querido resaltar su obra científica, como profesor, como escritor y como conferenciante, pero el Dr. Soler, es un gran Ingeniero y sus Obras han sido importantísimas y ha logrado muchísimas extracciones de agua en Las Islas Canarias.

Hoy nos va hablar de la Fuente Santa, y ya les adelanto que se trata de un tema muy ameno, interesante, y que les va agradar, porque contiene una serie de circunstancias que son verdaderamente sorprendentes y curiosas. Muchas gracias.



Dr. D. Carlos Soler Licerias.

**EL RECIENTE DESCUBRIMIENTO DE LA FUENTE SANTA.
EL QUE FUE EL MEJOR BALNEARIO DEL ATLÁNTICO,
TRES SIGLOS SEPULTADO POR LAS LAVAS DE UN VOLCÁN**

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, Excelentísimo Señor Presidente del Tribunal Superior de Justicia de Aragón, Ilustrísimo Decano del Colegio de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos de Aragón, ilustrísimos miembros de la Real Academia, queridos colegas, amigos y familiares.

Es para mí un honor estar aquí, entre ustedes, para contarles la historia de la Fuente Santa. Por esa razón, quiero antes de nada agradecerse a todas aquellas personas que lo han hecho posible y en especial a mi buen amigo Francisco Gaudó Gaudó.

La historia de la Fuente Santa se desarrolla en la isla de San Miguel de La Palma, aunque su fama trascenderá a Europa y a América. Comienza en 1493 cuando don Alonso Fernández de Lugo conquista la isla derrotando a los auaritas, guanches de La Palma, a quienes relega al cono sur de la isla, la zona más seca y la más pobre. Allí existía ya un asentamiento auarita que los españoles llamaron desde entonces «Los Canarios».

No pasó mucho tiempo sin que los nuevos colonos supieran que los auaritas conocían una fuente termal que era venerada por sus virtudes curativas, en su idioma la llamaban «Tagragito» que significaba agua caliente. La fuente manaba al pie de un acantilado de 150 metros donde existía una pequeña playa de callaos. En ella se podían ver dos charcas que se vaciaban y se llenaban dos veces al día, con la marea y con el agua de la fuente que brotaba del interior del acantilado. Pronto los españoles hicieron uso de ellas. La primera, la charca más cercana a la abrupta pared, era la más caliente y los españoles la dedicaron a San Lorenzo. La otra, más próxima al mar y por ello mezclada con agua salada, era menos caliente y fue dedicada a San Blas. Por encima del acantilado se hallaba una larga y algo empinada meseta llamada la Cuesta de Cansado, presidida por tres grandes volcanes, albergaba el pueblo y diversas casas de labor en un suelo fértil pero de secano.

Treinta años después de la conquista de La Palma, la popularidad de la Fuente Caliente, como así habían traducido los españoles el término *auarita*, daba nombre a todo el cono sur de la isla que pasó a llamarse Fuencaliente. La fama del manantial termal se extendió más allá del archipiélago y ya en el año 1534, llegó a oídos de la corte del Emperador. Allí se encontraba Carlos V acompañado de su amigo de la juventud, don Pedro de Mendoza y Luján, Caballero de la Orden de Calatrava y con el que había compartido viaje en busca de novia a Inglaterra y juntos también habían apresado al rey Francisco I de Francia en la batalla de Pavía. Decían las malas lenguas que don Pedro, cuando participó en el Saco de Roma, acrecentó su ya acaudalada fortuna pero que en castigo por su iniquidad también se contagió de sífilis. En 1534 el Emperador le nombró Adelantado de los Mares del Sur y del Río de La Plata, con una flota de 17 barcos y 2.700 hombres fue la mayor expedición que España enviaba a América, iba con el encargo de conquistar, cristianizar y abrir una ruta entre el Mar del Plata y el Pacífico. Para poder llevar a cabo la misión don Pedro se sometió a un tratamiento de la sífilis a base de una planta llamada guayaco que la importaba de América el médico Nicolás Bautista Monardes que tenía fama de haber curado también de sífilis al Emperador Maximiliano. Un año estuvo don Pedro en tratamiento en Sevilla mientras la flota esperaba amarrada a puerto. Tras ese tiempo y viendo que no mejoraba, decidió hacer caso a los que le recomendaban la afamada Fuente Caliente de la isla de La Palma. Partió de tierras andaluzas rumbo a su destino de Adelantado y recaló en Canarias. Allí ancló la flota repartiéndola entre Garachico y San Sebastián de La Gomera, mientras que la nao capitana y los dos barcos de su propiedad, el Santo Antao y la Magdalena, atracaban en el puerto de Santa Cruz de La Palma. Don Pedro estuvo un mes en tratamiento en la Fuente Caliente, su recuperación si no total, sí fue suficiente para resistir tres años de conquista por Uruguay, Paraguay, Argentina y fundar la Ciudad de Buenos Aires. Tras padecer hambre, traiciones, ataques de los indios y penalidades sin límite, decidió dejar penurias pero también fama, fortuna y a su ejército para volver a La Palma, allí donde estaba la fuente termal que una vez le devolvió las fuerzas. Sin embargo no pudo llegar, a la vista de la isla de La Palma murió aquejado de sus males y fue enterrado en la mar oceánica frente a la isla donde brotaba su cura.

No fue este el único conquistador que visitó la Fuente Caliente. Don Alvar Núñez Cabeza de Vaca estaba precisamente en La Palma cuando llegó el barco del Adelantado con la noticia de su muerte, era un obsesionado con la medicina, gracias a ella consiguió sobrevivir entre los indios de La Florida durante siete largos años en los que fue esclavo, prisionero y terminó siendo hechicero; aclamado por cinco mil indios se presentó ante Hernán Cortés en su palacio de Tenochtitlán. Este conquistador y aficionado a la medicina, estaba en la Palma visitando la Fuente Caliente, atraído por su fama y para conocer las terapias que en esa fuente se hacían. Estas terapias, relacionadas con los nom-

bres de las charcas, las dejó para el momento de las preguntas. Don Alvar había llegado a las islas reclamando el derecho a ser su Adelantado por ser nieto de Pedro de Vera, el que ganó para el rey de Castilla la isla de Canaria. La noticia de la muerte de don Pedro fue aprovechada por don Alvar puesto que a los pocos meses era nombrado II Adelantado de los Mares del Sur y Río de La Plata. En la Fuente Santa se fraguó la idea de este nombramiento.

Otros conquistadores la conocieron, pero también la Fuente Caliente fue visitada por geógrafos e historiadores que nos legaron escuetas descripciones del naciente termal. El primero fue Gaspar Frutuoso que en sus «Saudades da Terra» cita la fuente termal diciendo que «se secó e tornó a brotar». Más descripción se obtiene de la lectura de la Historia de la Conquista de Canarias de Fray Juan de Abreu Galindo que la visita, habla de su temperatura y da sabios consejos acerca de lo que sería conveniente hacer con ella.

Durante el siglo XVI la fama de la fuente se propagó por toda España y como era lógico, por ser Canarias el puente entre dos continentes, a principios del siglo XVII el relato de las curaciones era ya conocido en toda Europa y América. Se decía que curaba la sífilis, la lepra, el reuma y cualquier enfermedad de piel. Se empezó exportando el agua en barricas cuyos puertos de destino eran La Haya y Cuba, desde donde ya se repartía el agua a toda la cristiandad. Los enfermos acudían a la isla y pronto lograron que La Palma fuera la isla con mayor renta per cápita de Canarias, se fundaron pueblos en las cercanías de la fuente para albergar a los enfermos. Así nació Las Indias, llamado así porque bastaba, decían, tener una casa que arrendar o una caballería que alquilar, para disfrutar de una renta para toda la vida. La fama de la fuente siguió creciendo, sus curas eran tildadas de asombrosas y llegó un momento que se calificaron de milagrosas... y en ese momento dejó de ser la Fuente Caliente para ser conocida como la Fuente Santa. Este siglo XVII fue el del esplendor de la Fuente Santa, considerado el mejor balneario del Atlántico, se unió a la isla de Cos en el Egeo, patria de Hipócrates y Asclepios, en la fama de islas curativas.

Pero cuando la sanidad era el tesoro de La Palma, cuando la riqueza fluía a raudales y la santidad envolvía el cono sur de la isla... de repente todo se acabó.

El 13 de noviembre de 1677, un cuarto de hora puesto el sol, la tierra tembló, una amplia grieta salió del pie del Volcán de San Antonio y se dirigió hacia el sur, veintitrés bocas se abrieron en el suelo vomitando lavas desde el Averno. Las coladas reunidas en un solo torrente de piedra fundida se fueron hacia el oeste y cayeron por el acantilado al norte de la playa de callaos donde estaban las charcas. Rápidamente cundió la alarma y el desosiego entre los palmeros y sobre todo entre los enfermos. El día 17 otro río incandescente se

formó y se dirigió hacia el borde del acantilado que amparaba la Fuente Santa. Dudas hay sobre la causa que hizo que el río de lava torciera hacia el sur y cayeran las lavas sobre la costa algo alejadas de la Fuente Santa. La isla respiró aliviada. Se hizo recuento de los daños: inmensos en las casas y los campos, incluso una iglesia se había perdido. Unos días después apareció el cadáver de Juan Cabrera asfixiado junto con su ganado y sus perros por las pestilencias del volcán, era una desgracia pero creían haber salvado la fuente. Poco duró esa sensación, el día 23 de noviembre de 1677 el tercer río de lava quedó enfilado entre los dos anteriores y se dirigió sin más preámbulo hacia las escotaduras del acantilado que amparaban la fuente, por allí cayeron primero las piedras que traían las coladas por delante, morrenas que a modo de buldócer fueron empujando y absorbiendo aquello que se les puso por delante. Todo eso cayó por el acantilado formando inmensos surcos que desmoronaron parte de la pared. Aún seguían cayendo más piedras y bloques de esa morrena, cuando las dos charcas de San Lorenzo y San Blas, yacían ya sepultadas por toneladas de roca. Aún le caerían más y luego pasarían por encima dos ríos de lava. Aquí acabó la esperanza de salvar la fuente de la ira del Averno, la noticia se esparció por la isla, la desolación se apropió de los habitantes y nunca el lamento de una isla fue mayor. La erupción del San Antonio duró dos meses más, el mal estaba hecho, los palmeros solo esperaban a que se enfriase para acercarse y evaluar la catástrofe. Cuando al fin lo pudieron hacer, comprobaron que a la charca de San Lorenzo la sepultaban setenta metros de rocas. La desolación fue total.

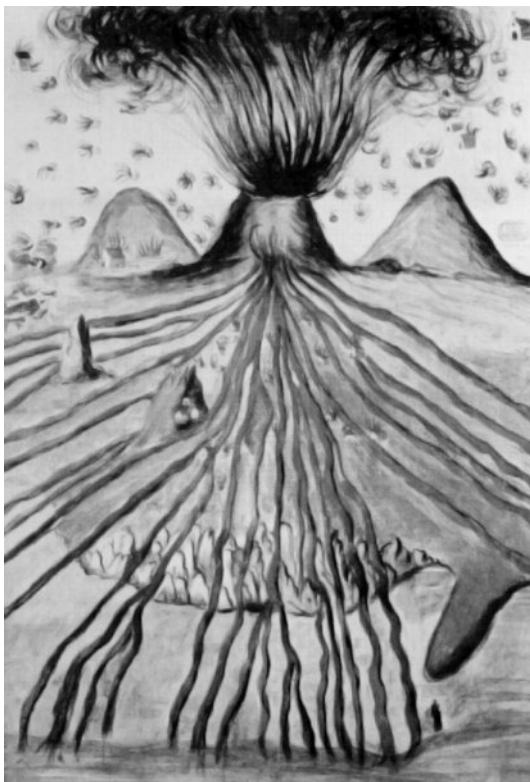
Los enfermos empezaron a ponerse en marcha mediante procesiones que recorrían los pueblos de la isla. En los principales, se paraban en la plaza y se flagelaban unos a otros, solicitando a las autoridades civiles, militares o eclesiásticas, una ayuda para desenterrar la fuente. La opinión de las autoridades, así como la del pueblo, se hallaba dividida en dos sectores antagónicos. Unos eran los que pensaban que los volcanes eran obra de Dios y que por eso, si la fuente había sido sepultada era porque así lo había querido Dios y el hombre nunca puede emendar lo por Él ordenado. El otro sector estaba formado por los abuelos de los que un siglo después fueron la gran ilustración de la isla. Estos pensaban que el hombre debía sino vencer, al menos sí contrarrestar a las fuerzas de la naturaleza y eran partidarios de que había que intentarlo. El primero estamento que dio una respuesta oficial fue la Iglesia desde la corte en Madrid. Y lo hizo nombrando a Don Juan Pinto de Guisla, Primer Oficial de la Santa Inquisición en Canarias, Visitador Eclesiástico, para que emitiera un informe describiendo la situación real, moral y social que se vivía en la isla y que aportara ideas para su vuelta a la normalidad. Don Juan era un hombre inteligente, se le nota en sus escritos y en sus acciones, pronto comprendió que desenterrar la fuente era una labor ingente, lejos de poder lograrse. Pensaba que todas esas rocas que sepultaban la fuente eran del más

duro y firme basalto, eso suponía él aunque en superficie viera un erial de piedras, cascotes y lajas, sueltos, mal asentados y cortantes como cuchillas. Además, también creyó que no podía negarse a intervenir sin intentarlo, nadie oiría sus razones, ni siquiera la corte. Por eso pensó que debía buscar una razón que justificara el no tener que ensayarlo. Y se le ocurrió... y fue tan genial que durante trescientos años hizo siempre dudar a todos los que luego buscarán la Fuente Santa. La razón que esgrimió era un razonamiento encadenado: si la fama de la fuente era porque curaba y si lo hacía era porque salía caliente y si salía así era por el poder calórico de los volcanes, y si la había enterrado un volcán, por qué no pensar que la erupción había disipado el poder calórico y ya la fuente o no manaba caliente o ni tan siquiera brotaba. Con esta respuesta las Autoridades Eclesiásticas se inhibieron, y lo mismo hicieron las civiles y militares que juntas las ostentaba en la isla Don Antonio Pinto, hermano mayor del sacerdote.

Pero aunque las autoridades optaran por no intervenir, los palmeros no se resignaron, diez años después de sepultada la fuente, en 1678, se reunieron un grupo de enfermos y palmeros, decidieron juntar esfuerzos, herramientas y dinero, para excavar y desenterrar la fuente termal.

Comienza así el periodo de búsqueda de la Fuente Santa, durará más de tres siglos y lo intentarán al menos 16 veces, curiosamente tantas como generaciones de palmeros han visto pasar los años. Y siempre lo harán perforando pozos. La importancia de este primer intento radica en que va a ser el único que va a saber con certeza dónde estaba enterrado el manantial. Los restos del acantilado se erguían, en algunos casos derruidos y en otros alterados pero reconocibles con los de antaño, y mediante alineaciones desde el mar se sabía el emplazamiento exacto de las charcas. Por eso no fue difícil emplazar el brocal del pozo, comenzaron a excavar asustados por el texto del Inquisidor y esperando encontrar el risco firme y duro del basalto. Y fueron excavando piedras y más piedras y el risco no aparecía, en cambio, lo que sacaban del agujero no eran más que materiales sueltos que cada vez se sostenían menos en las paredes. Pronto dejaron de ser verticales para adoptar una pendiente, tres o cuatro metros más y la boca del pozo se fue agrandando hasta hacer inestable todo el montón de piedras que tenían por encima de sus cabezas. Al final tuvieron que reconocer que no podían excavar más profundo, la montaña de escombros se les venía encima. Y aquí está lo grandioso de este intento, se dieron cuenta que en el fondo eran unos agraciados, las piedras sueltas no les dejarían excavar, pero pensaron entonces que los que vinieran detrás de ellos, los intentos del futuro, tendrían que luchar no solo contra estas piedras sueltas, también tendrían la duda de donde hacerlo. Por ello todos sus esfuerzos se dirigieron a dejar señalado el lugar donde yacía enterrada la Fuente Santa, unos dijeron después que esta señal era una gran cruz de piedra y otros

Figura 1.



Acuarela realizada en el año 1678 y que se conserva actualmente en el Archivo Histórico Nacional de Madrid dentro de los legajos de la Inquisición. La imagen, realizada en papel de un metro de largo por medio metro de ancho, está acompañada por un escrito sin nombre pero que coincide plenamente con el que figura en los archivos del Ayuntamiento de Santa Cruz de la Palma y que está firmado por Nicolás de Sotomayor. En él se describe día a día la erupción de San Antonio y los destrozos que ocasionó en las fincas privadas que se ubicaban en la Cuesta de Cansado, así como la desaparición del primitivo pueblo de Los Canarios y la quema de la iglesia de San Antonio.

En el cuadro se muestran diversos detalles que relatan de una forma pictórica y muy real el desastre que se produjo con aquella erupción.

En primer lugar se observa salir humo y piroclastos del cráter del volcán de san Antonio, entonces llamado montaña de Los Corrales, lo que contradice a los planos geológicos realizados en el momento actual que solo considera la emisión de coladas desde el pie de la montaña.

Los piroclastos, piedras incandescentes lanzadas al aire desde la boca del San Antonio, se representan con llamas en diversas direcciones, con lo que se pretende plasmar el hecho de que al proyectarse en el aire salían girando sobre sí mismas. Algunas, se decía, eran del tamaño de un tonel.

En el ángulo superior izquierdo, aparece una ermita en llamas, podría ser la desaparecida de san Antonio pero también por la posición en la perspectiva podría ser la del pueblo de Los Quemados. Por debajo y ya en el terreno, se observa el cuerpo de un hombre yacente rodeado por animales, cabras y perros. Se trata de Juan Cabrera, vecino de Los Canarios que murió por asfixia de gases volcánicos en una hondonada junto con su ganado y sus perros.

Se han dibujado varias coladas que inundan el llano de la Cuesta de Cansado, enseñando como fueron enterrando y quemando casas de labor.

En el ángulo inferior derecho se aprecia una lengua de material que cae por el acantilado, se dirige hacia «algo» situado en el borde del agua y que presenta ángulos rectos en su parte superior. Más hacia la izquierda, las coladas de lava caen por las escotaduras del acantilado hasta alcanzar la costa y haciendo que la isla creciera cuatrocientos metros mar adentro.

El realismo de esta acuarela, la situación que el dibujo confiere al observador y la magnífica perspectiva, proporcionan un testimonio visual difícil de superar para mostrar todo lo que aconteció en esa erupción de 1677 llamada del San Antonio.

que era una excavación alargada que apuntaba en la dirección correcta. Por muy diferentes que ambas señales puedan parecer, al final no lo fueron tanto.

En todos los intentos se observa siempre una obstinación en encontrar la fuente mediante la perforación de un pozo, esa decisión conllevaba saber a priori donde yacía la fuente termal, puesto que la boca del pozo había que emplazarla en la vertical del manantial. Tal y como supusieron los protagonistas del primer intento, tan solo cincuenta años después de sepultada, 1735, ya nadie sabía dónde estaba sepultada. Ninguno volverá a ver la cruz ni la excavación alargada. No obstante todos los intentos emplazaron en lugares distintos, fruto de la interpretación de los datos que tenían para averiguar dónde se encontraba. Esos datos surgían de la libre interpretación de unas frases que se transmitían de padres a hijos. Las frases o señales que a modo de piezas de puzzle orientaban el emplazamiento de todos los intentos eran, variando ligeramente de una versión a otra, las siguientes:

- El emplazamiento estaba señalado por una gran Cruz de Piedra o una excavación alargada.
- El agua surgía tan cerca del mar que en pleamar la mar la cubría. Definía la posición de la fuente situándola a la orilla del mar, la escribió Abreu Galindo.
- El agua brotaba tan caliente que puesta una lapa al punto se desconchaba. Daba una idea de la temperatura a la que surgía el agua, también su autor fue Abreu Galindo.
- La fuente manaba al pie de un elevado risco de color plumizo. Indicaba una característica del acantilado a cuyo pie manaba la fuente.
- El agua salía en un material de tan blanda naturaleza que con una lanza fácilmente se hacían regatones. Concretaba la naturaleza del material donde surgía el agua.

El método para definir el lugar donde emboquillar el pozo pasaba siempre por los mismos pasos en todos los intentos. Primero era buscar afanosamente la cruz de piedra o la excavación alargada, después de infructuosos recorridos, no exentos de peligro por tener que caminar en ese duro y agresivo malpaís, se interpretaban las frases comentadas o se aludía a algún hecho singular como la aparición de un encapuchado que sabía exactamente el emplazamiento o un plano guardado celosamente que indicaba la situación donde había estaba enterrado aquello máspreciado que un tesoro. En cualquier caso y en todos los intentos, se descifraba a su buen entender las frases expuestas y entre unas señales y otras se observa una confianza plena en el lugar elegido en cada una de las tentativas. Una vez escogido el lugar y dar comienzo a la excavación, van a tener que enfrentarse al mismo problema y en todos los ca-

sos terminarán por renunciar debido a que el material que excavan no era el basalto duro y firme que anticipó Juan Pinto de Guisla; era por el contrario material suelto, disgregado, formado por piedras del tamaño de un puño, sin cohesión ninguna y que provocan que a medida que se profundice el pozo, que la boca aumente de tamaño hasta que se convierte en imposible el continuar excavando. Algunas veces se intentó poner estructuras que contuvieran las paredes del pozo, desde ramas entrelazadas a troncos clavados verticalmente, nada era capaz de contener la inestabilidad de ese material suelto y terriblemente disgregado que al final amenazaba con derrumbar el pozo sobre los trabajadores que estaban debajo. Todas las tentativas terminaron en abandonos ante la imposibilidad de estabilizar las paredes del pozo.

Los intentos por encontrar la Fuente Santa estuvieron protagonizados por canarios, españoles o europeos.

Entre los primeros cabe destacar a ilustres palmeros como fueron los sacerdotes Juan de Paz en 1735 o Manuel Díaz Hernández en 1801, diputados y médicos como Juan Antonio Pérez Pino en 1835, profesionales como el notario Manuel Pérez Abreu en 1850, secretarios de ayuntamiento como Luciano Hernández Armas que lo fue durante más de cincuenta años o todos los alcaldes de Fuencaliente de La Palma desde 1835 hasta 2007. Pero también intervinieron geólogos peninsulares con tanto renombre como Lucas Fernández Navarro en 1925 o ingenieros del Ministerio de Fomento como Juan Gabala o Enrique Godet en 1927 y Juan A. Kindelán del IGME en 1941. También participaron en la búsqueda de la Fuente Santa europeos como Antonio Joseph Palmerini en 1770 o el eminente geólogo alemán Leopold von Buch en la década de los años veinte del siglo XIX.

Además de intentos para descubrir la Fuente Santa, materializados en excavaciones, informes o proyectos, también cabe citar, por su repercusión en la historia del manantial, los escritos de célebres autores que bien glosaban las excelencias del agua y sus increíbles curaciones o trataban de la brusca desaparición de las aguas sepultadas por la ira de un volcán o del anhelo de una isla por recuperar aquello que tan bruscamente perdió en un malhadado día de noviembre de 1677. Entre ellos cabe citar por orden cronológico a: Robert Hooke, miembro de la Royal Society de Londres y eminente contrincante de Isaac Newton. En la publicación de 1678 donde da a conocer uno de sus grandes descubrimientos: «La lección de la Potencia Restitutiva o Ley del Resorte», narra la erupción del Volcán de San Antonio y el lamento de la isla por su pérdida; a Viera y Clavijo, ilustre historiador de Canarias y personaje famoso en la Corte de Carlos III; a Alexander von Humboldt que en su viaje a lo largo del mundo, recaló en las islas Canarias en 1799 y se hizo eco de la necesidad que había de encontrar y desenterrar el mítico manantial. Y, por último, no demos dejar de destacar la prosa poética de Dulce María Loynaz que en su li-

bro dedicado a Canarias, «Un verano en Tenerife», dedica un capítulo entero a La Palma y a la historia sobrecogedora de un manantial santo y famoso enterrado por las iras de un volcán.

Con estos intentos llegamos a las postrimerías del siglo XX y fue en 1995 cuando el entonces Alcalde de Fuencaliente, Pedro Nolasco Pérez, solicitó a la Consejería de Obras Públicas del Gobierno de Canarias que se encargase de la investigación para descubrir y desenterrar el manantial termal de la Fuente Santa. Nombraron al ingeniero que suscribe para estas labores de investigación y comencé por estudiar todo lo que estuviera relacionado con la Fuente Santa. Busqué en el archivo municipal de Fuencaliente, Mazo, Los Llanos de Aridane y Santa Cruz de La Palma, en esto de los archivos tuve la ayuda inestimable de Carmelo Martín que terminó siendo un experto en legajos, hablé con gente que me contaba historias narradas por sus abuelos, había oído alguno de esos relatos dos décadas antes, con Telesforo el canalero de Barlovento o con Juan Fernández de la Cámara de Aguas en Santa Cruz. En otros casos, los habitantes de Fuencaliente y Mazo me derivaban hacia personas que sabían de uno u otro intento, como fue el caso en Tijarafe y el de Pedro Cabrera en Fuencaliente. Continué mis indagaciones en el Museo Militar de Tenerife, en la Biblioteca Nacional y en el Archivo Histórico Nacional, ambos en Madrid, para terminar en la Royal Society de Londres. Con todos esos datos comencé a saber qué era lo que tenía que buscar, a la vez que leí con especial interés los intentos que se hicieron y el motivo por el que fracasaron.

Recorrí el terreno, allí conocí el malpaís del San Antonio, recubierto en una parte por el malpaís del Teneguía de 1971 de tal forma que muchos de los intentos quedaron sepultados por la última erupción. Me integré, casi sin darme cuenta, en el grupo de personas obsesionadas por la Fuente Santa y como todas ellas, entre los que habían estado buscando la gran Cruz de Piedra. Hacia el norte y hacia el sur, arriba y abajo, siempre con la cabeza agachada intentando encontrar una cruz de piedra en un inmenso erial de piedras. No la encontré, como todos los que me precedieron, decidí prescindir de la Cruz, desgraciadamente la excavación alargada, si es que alguna vez existió –pensaba en esos momentos– habría sido sepultada por la erupción del Teneguía. En cuanto a las señales, entre que no encontraba la Cruz, que los restos de otras excavaciones estaban enterrados y que en mi interpretación, las dos últimas frases, la del risco de color plumizo y la de tan blanda naturaleza, a mi modo de ver, se contradecían; puesto que un acantilado gris es de basalto y por tanto duro, no puede tener en su pie un material de blanda naturaleza ya que con los embates del mar se desmoronaría y entonces no sería un elevado risco. Por creer que había una contradicción, opté por abandonar las señales y me concentré en definir un método científico que me sirviera para encontrar

la Fuente Santa. Tenía donde buscar tres kilómetros de longitud por cuatrocientos metros de anchura.

Después de unos meses estaba ya en predisposición de empezar, me conocía una buena parte de la historia y para ello solicité al Consejero de Obras Públicas, Ildefonso Chacón, un presupuesto para perforar sondeos verticales como procedimiento para analizar el agua del acuífero costero. Con las muestras de agua que se recogieran, junto con las mediciones de temperatura del agua, sabríamos si estábamos cerca o lejos de la surgencia del manantial termal. Al igual que sucede con todo lo relacionado con la investigación, el presupuesto asignado fue bastante parco, tan solo daba para perforar tres sondeos. ¡Tres sondeos para tres kilómetros de longitud!

Pero aquí tuvimos la suerte de contar con una empresa suiza que desde hacía unos meses estaba buscando la Fuente Santa. Les propuse aunar esfuerzos y a cambio de que pagaran más sondeos podríamos intercambiarlos los datos. Aceptaron y decidieron costear dos más. Teníamos entonces cinco sondeos, cinco oportunidades de encontrar el agua caliente. Y entonces surgió otro problema, resultó que el malpaís volcánico del Teneguía era reserva natural y no se podían hacer caminos que por otra parte eran imprescindibles para colocar la máquina de perforación. Decidí entonces que las perforaciones se hicieran en la cuneta de la carretera, una limitación más que apuntar a la larga lista. El primer sondeo lo colocamos nosotros puesto que habíamos aportado la máquina y el procedimiento. Y lo hicimos donde la gente de Fuencaliente decía que era más probable que estuviera enterrada la fuente. Tras perforar el sondeo S-0 se analizaron las aguas y se vio que contenían un valor más alto de lo usual en bicarbonatos y a la vez una temperatura de 29° C. Los dos hechos, bicarbonatos y temperatura, indicaban que algo anómalo había en el acuífero, la temperatura no era para echar cohetes, con esos grados no se desconchaban lapas, pero tampoco era mala señal, hay que pensar que el agua en los acuíferos costeros no pasa de 20 o 21 ° C. Aún reprimiendo comentarios se desató la euforia y los suizos quisieron aprovechar el tirón marcando el siguiente y lo hicieron en dirección sur. Se perforó el S-1 y afloró agua a 25° C, aflojó el optimismo y los suizos quisieron quitarse la espina marcando el siguiente, lo emplazaron a mitad de camino entre los dos ya perforados, nosotros pusimos reparos haciéndoles ver que si uno había dado 29 y el otro 25, este que ahora pretendían daría 27 y sería desperdiciar un sondeo. No entendí yo entonces por qué esa extraña obcecación pero se empeñaron en perforarlo donde habían dicho, tal y como habíamos presagiado el S-2 encontró agua a 27° C. Años después entendí la razón de ese empeño, todo se basaba en que tenían un plano que ellos creían que señalaba correctamente el emplazamiento de la fuente y en él se marcaba una zona cercana a donde ellos marcaron el son-

deo S-2, no se dieron cuenta de que ese plano se basaba en un escrito de Pedro J. de Las Casas Pestana de 1875, redactado doscientos años después de la erupción.

Una vez acabados los sondeos de los suizos aún nos quedaban dos a nosotros y gracias a ellos sabíamos que la fuente no estaba hacia el sur. Por eso marqué el S-3 hacia el norte, separados unos doscientos metros del primero, perforamos y encontramos 36° C, íbamos por buen camino, nos quedaba un último sondeo, la última bala en la recámara y no era cosa de desperdiciarla. Manejábamos entonces dos posibilidades, irnos aún más hacia el norte del S-3 o volver hacia el sur pero sin alejarnos mucho. En cualquiera de esas dos hipótesis el gradiente de temperatura se podía justificar. Me lo pensé mucho antes de decidir, si el resultado era obtener más temperatura tendría acotada la zona donde estaba escondida la fuente; si erraba, la superficie donde podía encontrarse la fuente sería muy grande, demasiado como para encontrarla excavando. Al final me decidió un hecho fortuito; un día, caminando con Miguel Ángel Sicilia por el malpaís, pensando y buscando como siempre la cruz de piedra, me fijé en dos charcas de agua de mar que había en el extremo de ese devastador erial, las había visto muchas veces, variaban de nivel con la marea porque estaban muy cerca del mar, pero entonces me di cuenta de que no había en la orilla de las charcas ni cangrejos, ni lapas, ni burgados y miré dentro del agua y vi unos peces que creí identificar como lisas. Y ahí surgió la idea. La siguiente vez volví provisto de gafas de bucear, me tiré al agua y vi que efectivamente los peces eran lisas, no había otro animal vivo en esas charcas que no fueran esos peces. Ahí estaba la clave, unas charcas tan cercas del mar en las que no había vida sino eran lisas estaban indicando que esas charcas se nutrían de aguas ajenas al mar. Las lisas son peces de desembocadura, los únicos capaces de vivir en aguas no marinas. Tomé una muestra y a los pocos días los elevados contenidos en bicarbonatos me confirmaron la suposición. Ya sabía donde marcar el sondeo que restaba: por encima de las charcas, hacia el sur y apenas a unos cincuenta metros del anterior. La deducción fue correcta, cuando el sondeo S-4 llegó al agua marcó 42° C.

Con tan solo tres sondeos, había contestado al fin a Juan Pinto de Guisla: la Fuente Santa no solo seguía manando después de la erupción del San Antonio sino incluso también después de la erupción del Teneguía. Además, los resultados obtenidos señalaban una zona concreta donde presumiblemente yacía enterrada la fuente, solo faltaba encontrar la forma de excavar bajo el malpaís de manera que se sujetara la excavación a la vez que permitiera moverse por dentro buscando el afloramiento del agua termal. Comencé entonces a pensar en la forma de excavar en ese material tan inestable y hacerlo sin riesgo para las personas que debían trabajar bajo el subsuelo. Los que me precedieron me enseñaron que el método con pozos no era el más adecuado.

Figura 2.

Vista parcial de la zona donde se podía encontrar enterrada la Fuente Santa. Por delante de las curvas en zigzag de la carretera, se puede apreciar parte del acantilado antiguo que no quedó sepultado por la erupción del San Antonio ni del Teneguía. A partir de allí y hacia la izquierda puede verse aflorar el antiguo acantilado en algunas ventanas que las coladas no llegaron a tapar. Al fondo se puede observar la extensión del malpaís formado por las coladas emitidas el 17 de noviembre que se dirigieron hacia el sur. En azul y de puntos se indican la ubicación y profundidades de los sondeos verticales que terminaron encontrando una surgencia de agua termal a 42° C de temperatura y un contenido anómalo en iones y cationes, sobre todo una elevada proporción de bicarbonatos que no estaba de acuerdo ni con aguas del acuífero ni tampoco con aguas de mar.

Meses después presentábamos el proyecto de recuperación de la Fuente Santa con un presupuesto de medio millón de euros. Consistía en una galería de 2,5 x 2,5 metros de sección recta y acabado en arco de medio punto, con cerchas cada metro y unidas entre sí por redondos de obra de 20 mm de diámetro. Por detrás de estos redondos se colocarían las piedras más grandes que se fueran sacando de la excavación. De esta forma se proyectaba una galería como forma más eficiente de resistir los empujes del terreno y la enorme inestabilidad del material que nos íbamos a encontrar. Con esta galería se excavaría el terreno que aportó la erupción del San Antonio hasta llegar al acantilado antiguo, aquel en el

que a su pie brotaba el milagroso naciente. Además, esta solución consistente en un pequeño túnel, permitía maniobrar en el subsuelo y de esta forma buscar la surgencia del manantial termal, puesto que al llegar al acantilado se abrirían dos ramales en perpendicular a la galería principal y uno a cada lado que deberían intersectar el manantial. Como medio para buscar dicho naciente se planteaba excavar la solera de la galería apenas unos centímetros por encima de la pleamar viva equinoccial y cada cierta distancia recorrida, se irían haciendo sondeos verticales para ir muestreando el agua. De esta forma, por los contenidos en bicarbonatos y por la temperatura, las mismas aguas nos llevarían hasta el punto de surgencia. Era como jugar a «caliente-caliente, frío-frío».

La obra salió a licitación en dos fases, la primera por un importe de 300.000 euros se adjudicó a la empresa Corsán-Corviam y se trataba de perforar la alineación recta excavada siempre en los materiales de relleno del San Antonio, hasta llegar al acantilado antiguo que suponíamos a los 127 metros de la boca. Nada más empezar comprendimos de primera mano lo que hasta entonces había conseguido tener oculta a la Fuente Santa, aquello que había impedido que cualquiera de los dieciséis intentos lograra excavar más de una decena de metros: materiales formados por piedras sueltas, la mayor parte no más grande que el puño, pero con una nula cohesión que se derrumbaban al excavar. Los cercos o archetes que íbamos colocando, unidos entre sí mediante redondos, forrados con piedra por detrás, nos amparaban en la estabilidad, pero a medida que avanzábamos cada vez se hacía más difícil sujetar el frente hasta llegar a ese metro que marcaba la distancia del siguiente archete. Pronto tuvimos que reforzar la solución clavando barras en la parte superior de la galería que nos sujetaran el techo y así seguimos avanzando, con rendimientos muy bajos, con desprendimientos continuos y asegurando constantemente a medida que avanzábamos. A los cincuenta metros, todo el terreno suelto desapareció para mostrarnos una colada de basalto dura como el pedernal que tuvimos que excavar mediante voladuras con dinamita. Aproveché la gran estabilidad de la colada para excavar un anchurón lateral y ahondando por debajo del nivel del mar, convertirlo en una gran piscina donde observar las variaciones de temperatura y calidad del agua con las fluctuaciones de la marea. En seguida volvieron las escorias sueltas para llegar hasta los cien metros desde la boca, de nuevo apareció otra colada de basalto extremadamente dura y otra vez aprovechamos la ocasión para excavar otra piscina. Pocos metros más allá volvieron las piedras sueltas pero ahora mucho más inestables que antes, a los 127 metros llegamos con la firmeza muy en precario, con el convencimiento de que los piquetes clavados en el techo ya no aseguraban la estabilidad del frente y que a esa profundidad no se encontraba el acantilado antiguo. Con esta longitud perforada dimos por acabada la primera parte. Cabe señalar en esta fase la excelente labor de los encargados de la obra: don Herminio Torres y Roberto Paraja, construyeron los cien primeros metros de la galería, la ma-

yor parte en terreno inestable, atravesaron también lo más duro pero ahora nos quedaba el resto que luego comprobaríamos que era aún más inseguro.

Pasaron casi tres años antes de que nos dieran la autorización para adjudicar la segunda fase y así seguir perforando la galería principal hacia el acantilado antiguo. Al final se adjudicó a la empresa Satocán SA y comenzó a los 127 metros cambiando el modo de perforación. Empezamos gunitando el frente como forma de estabilizar la sección pero pronto nos dimos cuenta de que no era suficiente, veinte metros más adelante tuvimos que completarla con inyecciones de cemento y agua a presión. Lo hacíamos gracias a la colocación de tubos de hierro que hormigonando el techo permitía construir un escudo de hormigón armado sobre nuestras cabezas. La construcción de este paraguas no era fácil puesto que había que controlar muy bien la cantidad de cemento y la presión para que la lechada no se fuera hacia abajo y cortara el camino de las aguas termales que discurrían por debajo de la solera de la galería. En toda esta labor tuve la suerte de poder contar con mi padre, José Soler Nadal, exdirector de Rodio, Cimentaciones Especiales, que me asesoró para poder ir avanzando con la galería y con Manuel Jesús Rodríguez, encargado de la perforación y antiguo sondista del SGOPU.

A los 167 metros de la boca la galería alcanzó el acantilado antiguo, cuarenta metros más allá de donde habíamos supuesto. Varias decenas de metros antes observamos que las piedras de la parte baja de la galería eran cantos rodados, callaos de playa, habíamos llegado a la antigua playa donde estaban las dos charcas de San Lorenzo y San Blas. Cuando topamos con la pared del acantilado, vimos que estaba formado por una alternancia de escorias y coladas de basalto de poca potencia, la alteración con el tiempo de esos materiales volcánicos había logrado que predominaran los colores marrones y amarillos sobre los grises de los basaltos. A estas alturas de la perforación y gracias a los sondeos realizados, sabíamos que el agua termal nos venía por la derecha, por eso prescindimos del ramal izquierdo y optamos por perforar solo el derecho. Pero antes de hacerlo y puesto que el final de la galería quedaría como un «cul de sac», decidimos hacer una piscina, para eso necesitaba excavar el material suelto por debajo del nivel del mar y además, fluctuando la marea más de un metro. Fue el proceso más difícil, gracias a las indicaciones de mi padre y al buen hacer del encargado, pudimos al final dejar una piscina, excavada por debajo de la bajamar, donde afloraba agua a 42° C. Pero había que llegar hasta el punto de surgencia, estábamos cerca, pero teníamos que seguir hacia delante, los datos de los sondeos en la solera nos decían que la temperatura y los bicarbonatos seguían subiendo. Nos retranqueamos veinte metros hacia atrás del final de la galería y abrimos un ramal a 45° hacia la derecha. Fue un momento difícil, era mucha la sección en un terreno terriblemente inestable, al final lo conseguimos colocando un cerco de perfiles de hierro hormigonados en techo, paredes y sue-

lo. Así continuamos hacia delante hasta que a los veinte metros chocamos de nuevo con el acantilado, volvimos a torcer hacia la derecha otros 45° y así nos pusimos con el ramal perpendicular a la galería, en la misma dirección que el pie del acantilado, teníamos el cerco del hastial izquierdo en el acantilado y el del hastial derecho en los callaos. Así avanzamos esperando cortar el flujo del agua de la Fuente Santa. Y diez metros después nos encontramos de golpe ante un dique volcánico que sobresalía del acantilado, un dique reciente de unos cinco metros de espesor, de color gris y poco alterado. A la vista del dique supe que habíamos encontrado la Fuente Santa.

Figura 3.



A la izquierda los últimos metros de la galería principal, en el frente puede observarse la pared del acantilado antiguo y su alternancia de coladas y escorias donde predomina el color marrón y en algunas zonas el amarillo. Puede verse la piscina excavada en la solera que en el momento de la foto esta en marea baja, mana agua que oscila entre 38 y 42 °C. A la derecha el inicio del ramal saliendo de la galería a 45°, al fondo se observa de nuevo aflorar el acantilado antiguo, era el momento de girar de nuevo otros 45° y ponernos en paralelo al pie del acantilado. En el medio, entre el ramal y la galería principal, se observa el marco que resiste todo el vano, hecho con perfiles metálicos que en las paredes y el suelo se hormigonaron. En el techo están las tuberías de ventilación, necesarias para desalojar los gases de dióxido de carbono y altas temperaturas, hasta 50° C, que estuvieron presentes durante toda la obra. Por encima de ellas pueden verse las adaptaciones de las cerchas que tuvimos que hacer para acomodarnos a la apertura del ramal y al cambio de dirección.

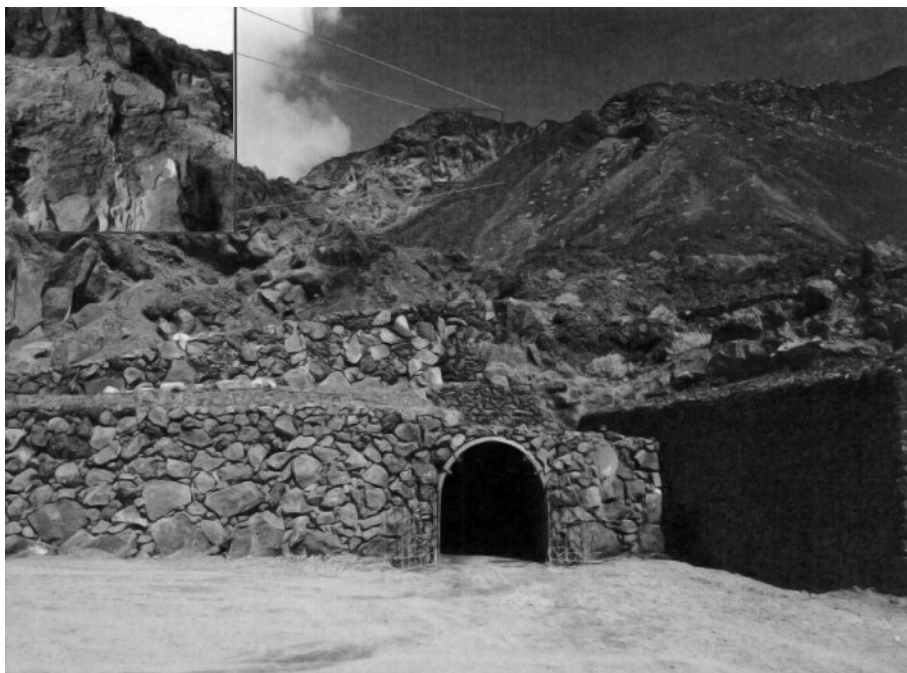
Delante del dique volcánico que ocupaba un tercio de la sección de la galería, las cuatro frases ancestrales, las cuatro piezas del puzzle, se orientaron para juntarse adecuadamente y decirme que el agua de la fuente estaba brotando justo debajo de mis pies. Viendo esa piedra negra y brillante sobresaliendo pensé en las frases:

- El agua surgía tan cerca del mar que en pleamar la mar la cubría. Mis pies, pisando la solera de la galería, se situaban a pocos centímetros del agua, aún separándome de ella los callaos apelmazados con una matriz arcillosa, se notaba subir el calor por las piernas.
- El agua brotaba tan caliente que puesta una lapa al punto se desconchaba. Pregunté al personal de la obra si había alguien que supiera dónde coger lapas. Recordé que las mediciones de temperatura habían estado subiendo hasta llegar al dique donde se habían alcanzado hasta 45° C. Media hora más tarde me traían dos docenas de lapas, excavamos en el suelo, ayudándome con un redondo de la obra, cogimos agua y echamos una lapa, la más grande, a los veinte segundos se moría y a los cuarenta se despegaba de la concha. Repetimos con las otras hasta que se me ocurrió probarlas, estaban buenas y entonces recordé que en algún texto leí que este era el menú de los enfermos, hacía 328 años que no se había degustado este plato.
- La fuente manaba al pie de un elevado risco de color plumizo. El acantilado era de color marrón y a trozos amarillo, sin embargo el color plumizo lo tenía el dique. Ese dique debía atravesar todo el acantilado y al ser más duro que el material que lo formaba, sobresalía de la pared como si fuese el mascarón de proa, por tanto el risco de color plumizo no era el acantilado como siempre se supuso sino el dique volcánico.
- El agua salía en un material de tan blanda naturaleza que con una lanza fácilmente se hacían regatones. El material donde acababa de excavar no era la pared del acantilado sino la playa, donde los callaos estaban unidos por las sales que precipitaba el agua de la fuente cuando se enfriaba o perdía el dióxido de carbono. La había extraído fácilmente y lo había hecho ayudado de un redondo de obra, una lanza roma. El pie del acantilado estaba hecho de callaos aglutinados con las sales de la fuente, esa era su blanda naturaleza.

Todas las frases encajaron, incluso las dos últimas ya no se contradecían, como yo llegué a pensar en su momento, y no lo hacía porque cada una hablaba de un material diferente. El dique volcánico sobresaliendo del acantilado era el que marcaba y provocaba la surgencia del agua de la Fuente Santa, solo faltaba la cruz...

- El emplazamiento estaba señalado por una gran Cruz de Piedra o una excavación alargada. Y también el dique dio la respuesta, esa pared atravesando todo el acantilado podría, dado su gran espesor, llegar hasta lo más alto de los 150 metros del precipicio y así verse en el exterior, si es que las lavas del San Antonio, cayendo por las escotaduras, no lo había destruido. Con la cámara de fotos en la mano salí al exterior y enfilando la dirección de la galería miré hacia el acantilado, apliqué el zoom y allí apareció, el dique, sobresalía del montón de escombros de la erupción del San Antonio y atravesaba una pared vertical del acantilado antiguo, metiéndose en un terreno marrón rojizo de piroclastos que en medio tenía una colada horizontal de basalto del mismo espesor que el dique. Dique y colada, ambos de color plumizo, cortándose perpendicularmente, enmarcados en los rojos piroclastos, formaban una gran cruz de unos treinta metros de envergadura que presidía el acantilado.

Figura 4.



Vista de la entrada de la galería en la dirección de su alineación principal. Al fondo se observa una parte del acantilado antiguo que no quedó sepultado con la erupción. En esa zona se observa aflorar el dique volcánico interceptado por la galería y que es el causante de la emanación del agua termal. En el recuadro de la izquierda, se puede apreciar con más detalle como el dique corta a una colada horizontal formando una gran cruz de treinta metros de envergadura.

Allí estaba la Gran Cruz de Piedra, siempre estuvo allí, nadie la vio porque todos la buscamos en el suelo, en el erial de piedras del malpaís, nunca miramos hacia el acantilado, ni aun cuando decían que para encontrar la cruz había que tener fe y mirar al cielo. Curiosamente y en esa zona, acostumbraba a quedarme hasta el atardecer, era un buen sitio para contemplar el rayo verde, desgraciadamente el ocaso estaba en dirección contraria al acantilado e irónicamente, ahora que sé dónde está la Cruz, es al atardecer cuando se puede ver en todo su esplendor, cuando la iluminación y las sombras contribuyen a realzar la Gran Cruz de Piedra.

Por terminar de encajar, también lo hizo la frase de la excavación alargada. La Cruz y la excavación eran la misma señal. En efecto, siendo el palo vertical de la cruz el mismo dique volcánico que provoca su existencia.

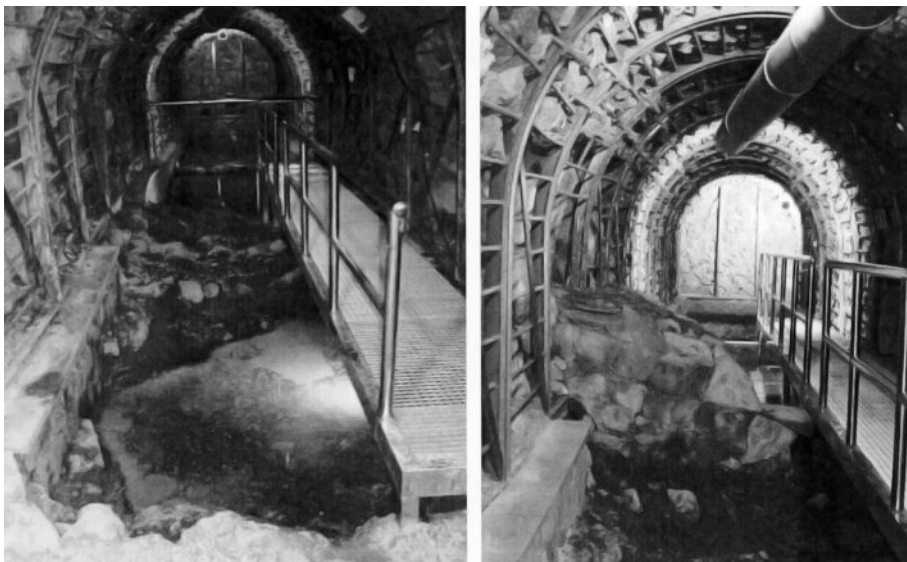
Dique reconstruido solo había que excavar hacia abajo, siguiendo el dique, para que al llegar al agua, la que brotase fuese la de la Fuente Santa.

Aún con todo y estando seguros de haber encontrado el manantial, habíamos llegado hasta allí mediante un método científico, el gradiente térmico, teníamos que asegurarnos de que también por este procedimiento era la fuente y que se encontraba pegada al dique. La forma de demostrarlo era pasar al otro lado del dique volcánico y comprobar que el gradiente disminuía. Excavamos quince metros más allá del dique y la temperatura bajó primero a 35° y luego a 29° al final de la galería. El fuerte descenso de las temperaturas demostraba técnicamente lo ya apuntado por las señales: habíamos encontrado el punto de surgencia de la Fuente Santa.

Poco tiempo después encargamos un análisis completo de las aguas al laboratorio Oliver Rodés de Barcelona. El análisis aportó otra sorpresa, las aguas con 28 gr/l de sales, son cloruradas sódicas carbogaseosas.

Esta especial configuración las hace únicas a nivel de España y solo acompañadas en Europa de Nauheim en Alemania y Royat en Francia, aguas especializadas por ser vasodilatadoras periféricas y en dar tratamientos efectivos para aliviar la claudicación intermitente entre otras muchas aplicaciones, como son tratamientos de piel, cicatrizantes y reuma. La fama de la Fuente Santa no era producto de la leyenda, el agua era única en su género, estuvieron acertados aquellos que a las charcas las denominaron el mejor balneario del Atlántico.

No quiero acabar sin decir que creo que la razón por la que mi equipo: Miguel Ángel Sicilia, Miriam Hernández, Ángeles Vila, Carmelo Martín, Herminio Torres, Manuel Jesús Rodríguez y Julián Mansilla, encontramos el manantial allí donde los dieciséis que nos precedieron no lo lograron, está en que para encontrarla nosotros usamos cuatro ciencias: la historia, la geología, la ingeniería y la química. Con la primera averiguamos lo que teníamos que buscar y

Figura 5.

Vista de la galería en el tramo del ramal y afloramiento del agua de la Fuente Santa oscilando con la marea. A la izquierda puede verse aflorar en primer término el agua de la Fuente Santa, por delante del dique y que al hacerlo con temperaturas que oscilan entre 42 y 45° C se enfrían precipitando aragonito que forma esa película de color marrón amarillento. En la foto de la derecha, con el nivel de marea en bajar, puede apreciarse cómo quedó el dique volcánico y la galería durante las obras de restauración.

más o menos por donde hacerlo; con la segunda aprendimos a distinguir entre el acantilado y la playa, lo antiguo y el material nuevo que la sepultó; con la tercera diseñamos una galería que fuese una especie de gusano articulado, fuerte para mantener los escombros y adaptable para maniobrar buscando un agua perdida; la última ciencia, la química, con su críptico lenguaje de aniones y cationes, de residuo seco, de pH y conductividad, nos condujo por el subsuelo. Las cuatro ciencias nos llevaron hasta dejarnos frente al dique, allí las señales que durante tres siglos se transmitieron de padres a hijos, nos dijeron que habíamos encontrado aquello que fue lo más anhelado por una isla, aquello que se creyó haber perdido para siempre un aciago 23 de noviembre de 1677: la tan afamada Fuente Santa de Fuencaliente de La Palma. El 24 de octubre del año 2005, las autoridades del Gobierno de Canarias, del Cabildo de La Palma y del Ayuntamiento de Fuencaliente, dieron la noticia del descubrimiento de la Fuente Santa.

SOLEMNE SESIÓN CONJUNTA PARA CONMEMORAR EL
V CENTENARIO DEL NACIMIENTO DE MIGUEL SERVET
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 24 DE NOVIEMBRE DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL LÓPEZ PÉREZ

MIGUEL SERVET ABTRACTOR DE
QUINTAESENCIAS

POR EL
EXCMO. SR. D. JUAN ANTONIO CREMADES SANZ-PASTOR
ACADÉMICO NUMERARIO
DE LA REAL ACADEMIA DE NOBLES Y BELLAS ARTES DE SAN LUIS
Y DE LA ACADEMIA DE JURISPRUDENCIA Y LEGISLACIÓN

LOS SABERES CIENTÍFICOS Y MÉDICOS
DE MIGUEL SERVET

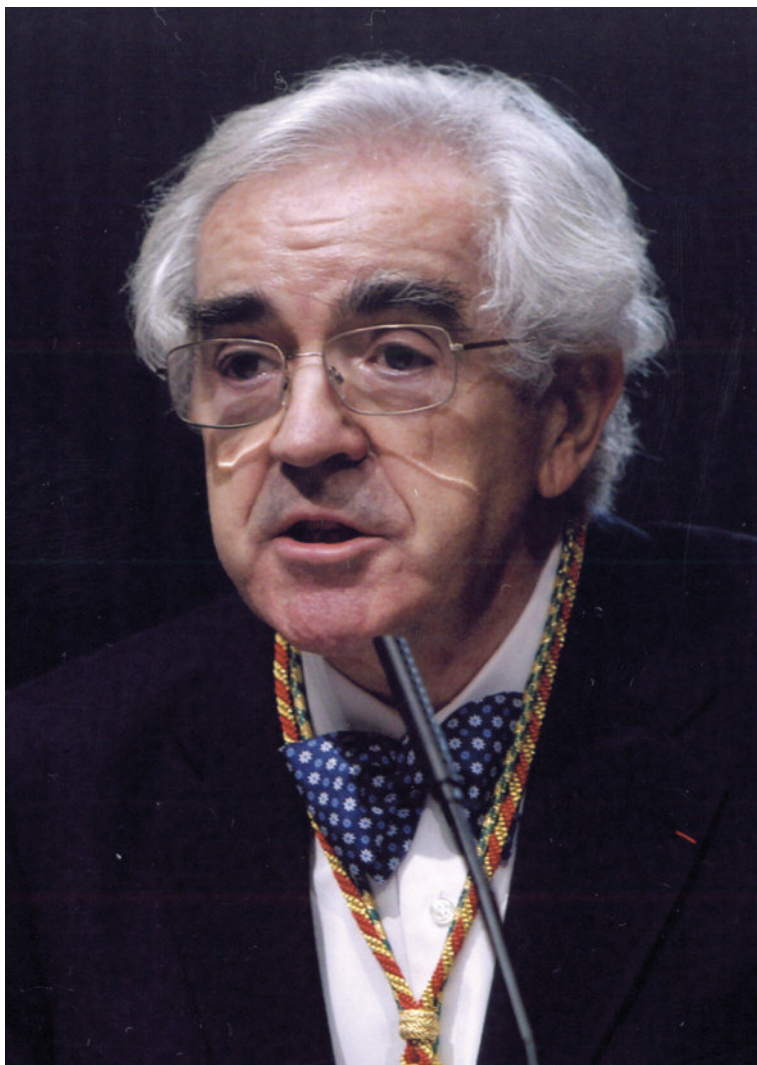
POR EL
EXCMO. SR. D. FERNANDO SOLSONA MOTREL
ACADÉMICO NUMERARIO
DE LAS REALES ACADEMIAS DE MEDICINA,
DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS, QUÍMICAS Y NATURALES
Y DE NOBLES Y BELLAS ARTES DE SAN LUIS



Mesa presidencial.



Aspecto de la sala.



Excmo. Sr. D. Juan Antonio Cremades Sanz-Pastor.

MIGUEL SERVET, ABTRACTOR DE QUINTAESENCIAS

Excelentísimo Señor Rector Magnífico de la Universidad de Zaragoza, Excelentísimos Señores Presidentes de las Academias aragonesas, Excelentísimo Señor Presidente del Tribunal Superior de Justicia de Aragón, Excelentísimas e Ilustrísimas Señoras Académicas, Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos, Ilustrísimo Señor Alcalde del Ayuntamiento de Villanueva de Sijena, Señoras y Señores:

Hay un personaje que, como Miguel Servet, vivió en la Francia de la primera mitad del siglo XVI, muriendo ambos en 1553: François Rabelais. Tienen muchos puntos de conexión. Los dos fueron hombres de vasta cultura, escritores, médicos, astrólogos y también, aunque no de idéntica manera, teólogos. En efecto, Rabelais profesó de franciscano, pasó a benedictino, colgó los hábitos, se reconcilió con la Iglesia y acabó de canónigo. Y aunque Servet no fue clérigo, escribió apasionados libros de teología.

La diferencia es que Rabelais proclama que *su único honor y gloria es que se le considere buen comilón y buen compañero* y añade *más vale escribir para reír que para llorar, porque la risa es propia del hombre*. En cambio, Servet es un aragonés austero y en su pluma trasluce muy pocas veces la socarronería baturra.

En *La vida del muy honorífico gigante Gargantúa, padre de Pantagruel*, Rabelais se presenta a sí mismo utilizando un término que era entonces neologismo en francés y sigue siéndolo hoy en español: *abtractor de quintaesencia*.

Considero que Servet también puede ser calificado de *abtractor de quintaesencias*. En plural. Porque pasó su vida abstrayendo las quintaesencias en el triple sentido que da a esta palabra la Real Academia Española.

* * *

La primera acepción del vocablo es *lo más puro y acendrado de una cosa*.

Servet juzga todo –incluso lo divino– a la luz de la razón, haciendo abstracción de cualquier enseñanza magistral. Por defender valientemente sus ideas lo persiguieron la Inquisición española, la francesa, las Iglesias reformadas

de Basilea y de Estrasburgo, la Justicia civil francesa –que lo quemó en efigie– y la Justicia de Calvino en Ginebra –que lo quemó en persona–.

Su voluntad de abstraer la quintaesencia queda manifiesta en su primer contacto con la Universidad.

Su padre, Notario de Villanueva de Sijena, lo envió a Toulouse para que estudiara Derecho. Ignoraba el buen notario que, en esa prestigiosa Universidad, su hijo no sólo iba a escuchar la enseñanza de la obra de Justiniano. Iba a escuchar también las opiniones nuevas sobre la religión de uno de sus profesores, Jean de Cahors, cuyas convicciones hicieron que diera con sus huesos en la hoguera el 2 de mayo de 1532.

El joven estudiante descubrió que mayor importancia que las reglas que gobiernan el más acá tienen las que rigen el más allá. Declara el 23 de agosto de 1553 ante los jueces ginebrinos que *«en Toulouse aprendió con algunos escolares a leer las Santas Escrituras y el Evangelio, lo que nunca había hecho»*.

Fruto de tales lecturas es su obra *Siete Libros sobre los errores de la Trinidad*, que publicó a los 20 años. En su reciente traducción al francés, afirma una sabia catedrática:

Por su nivel conceptual, por su erudición, por la renovación que proponía de la exégesis bíblica, alcanzaba ya la magnitud que tendría más tarde su opus magnum y daba a su juvenil autor un lugar entre los exégetas más originales y más discutidos de su tiempo.¹

La quintaesencia del Cristianismo –lo más puro y acendrado del mismo según la terminología de la Real Academia– es el misterio de la Trinidad. Servet no acata ni dogmas ni ortodoxias eclesíásticas, que, según él, *nos han llevado a una Tríada imaginaria.²* Además recalca: *Sólo Dios sabe cuánto esta tradición de la Trinidad ha sido ocasión de burla para los Mahometanos. También repugna a los Judíos la adhesión a esta fantasía de los nuestros y se mofan de nuestra locura trinitaria.³*

Proclama que su fe se basa en los Textos Sagrados: *Cualquier filosofía y cualquier conocimiento, los encuentro en la Biblia.⁴*

1. BÉNIN, Rollande-Michelle: Introducción a la edición de los *Siete libros sobre los errores de la Trinidad*, de Miguel Servet. París, 2008. Pág. 99.

2. SERVET, Miguel: *De Trinitatis erroribus septem libri*, 1531, fº 32.

3. *op. cit.*, fº 42 vº.

4. *op. cit.*, fº 78 vº y 79.

Lee la Biblia en los idiomas en los que fue escrita: el hebreo, el arameo y el griego.

La interpreta de acuerdo con su leal saber y entender, teniendo en cuenta solamente las enseñanzas de los autores judíos y de los padres de la Iglesia anteriores a 325, ya que considera que el Concilio de Nicea adoptó una noción filosófica de la persona distinta de la usada por los primeros Padres.

Servet adhiere al misterio trinitario, pero matiza: *concedo una persona del Padre, una persona del Hijo, una persona del Espíritu Santo; y reconozco en el Padre, el Hijo y el Espíritu Santo, tres personas en una deidad única. Pero prefiero no usar la palabra persona, que es ajena a las Escrituras, para evitar que los filósofos yerren. No tengo ningún problema con los antiguos, ya que han utilizado este vocablo de manera razonable.*⁵

Ello le lleva a afirmar: El Padre es la sustancia entera y el solo Dios. Son tres, no por una distinción de seres en Dios, sino por la manera como Dios se manifiesta bajo diferentes formas de deidad, puesto que la misma divinidad que está en el Padre se comunica al Hijo, Jesucristo, y a nuestro espíritu, que es el templo del Dios vivo.⁶

Resume su posición en una nota marginal: *dos pestes gravísimas, la levadura de Aristóteles y la ignorancia de la lengua hebrea nos han privado de Cristo.*⁷

El libro cayó en manos de la Inquisición. Y el 24 de mayo de 1532, el Consejo de la Suprema mandó al Inquisidor de Aragón un oficio, transformando el viaje de estudios de Servet en un exilio forzoso, que duró toda su vida.

Es más, también se vio obligado a cambiar de apellido, denominándose Miguel de Villanueva, por el topónimo de su ciudad natal.

Alguien pensará: si se encontraba en Francia, ¿qué le importaba la Santa Inquisición?

Es ignorar que en el país vecino también existía este ominoso Tribunal.

Poco se habla de la Inquisición francesa, pero existió y fue durísima, matando a muchísimas más personas que la Inquisición española.

Lo que sucede es que, por el Galicanismo, la verdadera Inquisición fue la de las Audiencias Reales, que el rey de Francia utilizó para la represión de los protestantes. Daré dos ejemplos.

5. *op. cit.*, f° 64 v°.

6. *op. cit.*, f° 29.

7. *op. cit.*, f° 111 vuelto.

Coetánea de Servet era la Sala Ardiente de la Audiencia parisina, así denominada porque –un día sí y otro también– enviaba herejes a la hoguera, ordenando que les cortaran la lengua al salir de la cárcel para que no blasfemaran en el trayecto al cadalso.

Y también de esa época es la terrible ejecución en 1545 de una Sentencia de la Audiencia de Aix que condenó a muerte a los valdenses de Mérindol, pueblo de Provenza. En trámite de ejecución de sentencia, el Primer Presidente de la Audiencia dirigió la matanza de tres mil personas, el saqueo y quema de casas y cosechas y el envío a galeras de seiscientos hombres.

Hasta el siglo XVIII las Audiencias continuaron defendiendo a machamartillo la recta doctrina. Es paradigmático el caso del Caballero de la Barre. El día 1 de julio de 1766, cuando tenía tan sólo 19 años de edad, fue decapitado y sus restos quemados en ejecución de una sentencia de la Real Audiencia de París. Y eso porque tuvo suerte en apelación, ya que el Tribunal de Abbeville lo había condenado el 28 de febrero de 1766 a que se le cortara el puño, se le arrancara la lengua y fuera quemado vivo. El motivo de tan feroces condenas fue no haberse descubierto ante una procesión.

Que tal rigor intransigente tuviera la menor eficacia, es harina de otro costal: buena prueba de su inutilidad es que felizmente nos han llegado los libros de Servet –y con ellos las ideas– a pesar de que se ordenó su quema. Yo siempre he adherido a la filosofía del refrán que proclama: *Más cristianos hizo el jamón que la Santa Inquisición*.

* * *

Quintaesencia es también, según la Real Academia, *el quinto elemento que consideraba la filosofía antigua en la composición del universo, del cual estaban formados los cuerpos celestes*.

Servet se interesó también por estos cuerpos. Una *Nota* manuscrita del Decano de la Facultad de Medicina de París dice:

Un estudiante de Medicina, Miguel de Villanueva, Español de nacionalidad o, como él decía, Navarro aunque de padre Español, enseñó en París durante algunos días del año 1537 Astrología judiciaria.

Aclararé que la astrología judiciaria no tiene por objeto adivinar la decisión, siempre impredecible, de un juez. Es la que formula juicios sobre el presente o pronósticos sobre el futuro.

Miguel de Villanueva tenía títulos suficientes para atraer alumnos. Era un estudiante de Medicina. Pero un estudiante distinguido. Había impreso en 1536

una *Apología*, defendiendo paladinamente al maestro de Medicina que tuvo en Lyon. Acababa de publicar en 1537 un *Tratado Universal de los Jarabes*, del que vio en vida cinco ediciones.

Sus profesores lo apreciaban. Lo certifica uno de ellos, Juan Gunther, que dejó escrito: *mi ayudante era Miguel de Villanueva, que estaba en relaciones muy estrechas conmigo en lo tocante a disección. Era versado en todas las ramas de la literatura y no era segundo a nadie en el conocimiento de Galeno.*

Y, sobre todo, había sacado a la luz pública en 1535 una magnífica edición de la *Geografía* de Tolomeo. Por aquellos tiempos, las Matemáticas, la Geografía, la Astrología eran ciencias estrechamente vinculadas.

Gran especialista en Tolomeo, se presumía con razón que Servet dominaba sus famosos tratados de Astronomía y de Astrología.

Con tales credenciales, no es extraño que sus clases tuvieran éxito. Alumno suyo fue hasta un Arzobispo, el de Vienne.

Pero diríase que el Cielo no era favorable a Servet. La *Nota* del Decano continúa:

Dejó de impartir las clases, sin haber acabado su curso, puesto que se le dijo que dicha Astrología judiciaria era condenada por los médicos de la Facultad de Medicina de París.

Con la indignación de quien ha visto su enseñanza vilipendiada, Servet escribe un opúsculo de 16 páginas, titulado *Disertación apologética de Miguel de Villanueva en favor de la Astrología contra cierto médico.*

Siempre que un aragonés quiere *hablar claro* es preciso echarse a temblar. En este caso, es evidente desde las primeras frases de la Apología:

Impartía yo en París públicamente clases de Astronomía cuando las interrumpió cierto Médico, pretendiendo destruir esa Ciencia.

Sólo consiguió así mostrar abiertamente su incultura, puesto que seguía la enseñanza de otro ignaro, que lo había educado mal, y ambos condenan temerariamente algo que desconocen del todo.

Destaca Servet que los grandes médicos y filósofos de la Antigüedad cultivaron la Astrología y que no pueden ejercer la medicina quienes ignoran esta ciencia, dada la influencia de los astros en la salud de los humanos.

El Decano decidió pedir a la Justicia la destrucción de la *Apología*. Da ello lugar a un pleito curiosísimo. El fallo de la Audiencia, con los informes de los abogados y del fiscal, obra en los Archivos Nacionales franceses. Ordena que se destruya el opúsculo.

La orden judicial será cumplida. Pero a ninguno extrañará que Servet conservara en su poder un par de ejemplares. Serán requisados en la habitación donde vivía del Palacio Arquiepiscopal de Vienne, cuando el 16 de marzo de 1553 se procede a su registro tras la denuncia que Calvino formuló contra él por hereje. Todo hace pensar que volaron al cielo en volutas de humo el 17 de junio de 1553 al ejecutar la sentencia del Tribunal Civil de Vienne que mandó a la hoguera la efigie de Miguel Servet –puesto que el interesado había huido– y sus libros.

Si no, fueron alcanzados por el fallo del Tribunal Eclesiástico de Vienne de 23 de diciembre de 1553 que *declara hereje a Miguel de Villanueva* –ya ajusticiado por Calvino el 27 de octubre en Ginebra– y *ordena además que todos y cada uno de los libros compuestos por dicho Villanueva, que aún no hayan sido quemados, sean pasto de las llamas en cualquier lugar donde se puedan descubrir*.

Prescribe también a Villanueva la sentencia de la Audiencia parisina que se limite a enseñar la influencia de los cuerpos celestes en los elementos naturales sin hacer adivinación alguna. Servet pudo, pues, continuar abstrayendo las influencias astrales en la salud y el devenir de los humanos. Con ello no hizo sino seguir la filosofía del sabio refrán popular que dice: *Unos nacen con estrella y otros nacen estrellados*.

* * *

Pasa los últimos doce años de su vida en Vienne, ciudad del Delfinado.

Allí abstrae la quintaesencia en el tercer significado que da la Real Academia a este término: *Entre los alquimistas, principio fundamental de la composición de los cuerpos, por cuyo medio esperaban operar la transmutación de los metales*.

Es notable del lugar: tiene como paciente hasta el propio Lugarteniente General del Rey de Francia.

Pero cuando se encierra dentro del cuarto que le había dejado en Palacio el Arzobispo –discípulo suyo en las clases de Astrología Judicial en París– se dedica a escribir el resultado de sus abstracciones, que imprime secretamente en una prensa del lugar bajo el título de *Christianismi restitutio*. Además de muchas otras afirmaciones heterodoxas, reitera su visión juvenil de la Trinidad.

Proclama en dicho libro que la sangre circula por los pulmones. Ello se debe a su preocupación teológica. En la interpretación de las Escrituras se atiene al sentido literal y, puesto que la Biblia dice *no comeréis sangre, porque la sangre es el alma*, Servet concluye: *el alma está en la sangre, Dios mismo nos*

lo enseña. Como el alma lo apasiona, se interesa particularmente por la sangre en la que aquélla se encuentra. Ello le lleva a describir en su postrer libro teológico la circulación menor de la sangre, siendo el primer autor que vierte tal descubrimiento en letras de molde.

Comete la imprudencia de enviar su obra a Calvino, el cual la hace llegar inmediatamente al Inquisidor de la Fe Católica en todas las Galias.

Detienen a Servet a principios de abril de 1553, pero se escapa fácilmente de la cárcel. Se rumorea en Vienne que es porque había curado de una grave enfermedad a la hija única del Vicebaile, máxima autoridad judicial del lugar.

No se sabe qué hace durante cuatro meses, pero sí que en agosto se halla de paso por Ginebra, donde lo reconocen. Calvino manda detenerlo acusándolo de herejía. Y comienza el último e inicuo proceso contra Miguel Servet, que –reconocido– recupera su identidad y apellido.

Encarcelado en pésimas condiciones, escribe a sus jueces ginebrinos:

Como soy extranjero y no conozco las costumbres de este país ni cómo hay que hablar y proceder en juicio, os suplico humildemente que me nombréis un abogado que hablará por mí. Haciendo esto actuaréis bien y Nuestro Señor hará prosperar vuestra República. Hecho en vuestra ciudad de Ginebra, el 22 de agosto de 1553.

Contesta el Fiscal: *Viendo lo bien que sabe mentir, no hay motivo para que pida un abogado. Añade: No presenta ni un gramo de apariencia de inocencia que exija un abogado. Y concluye: Debe por lo tanto ser inmediatamente rechazada esa petición.*

Se ve pues obligado a firmar sus escritos indicando: *Miguel Servet, en su propia causa.*

Invocando unas letras patentes del Rey Enrique II, pretenden muchos autores que, durante su estancia en Vienne, se naturalizó francés. No me cuadraba que se hubiera hecho francés alguien que en la portada de su primer libro pone que es *ab Aragonia Hispanum* y que al final de su vida proclama ante el Tribunal de Ginebra el 15 de agosto de 1553 que es *español, aragonés de Villanueva*.

No es cierto que se hiciera francés: lo que hizo fue obtener del Rey de Francia la dispensa del *droit d'aubaine*, derecho de extranjería que permitía al rey quedarse con todos los bienes de cualquier extranjero que falleciera en el reino. Como la supresión del *droit d'aubaine* causaba perjuicio a las finanzas públicas, el Rey obliga a pagar un impuesto que lo compense.

Para investigar el patrimonio de Villanueva y fijar así el impuesto que tendrá que pagar, la Cámara de Cuentas designa un Auditor. Éste por medio de un sargento convoca a los ocho testigos propuestos por Villanueva y los interroga ante Notario el día 19 de junio de 1549 en el Hotel *La Copa de Oro*.

Todos afirman que, en cuanto a bienes, sólo saben que tiene una mula, sus libros de medicina y sus vestidos. A preguntas del Auditor contestan ignorar que ostente créditos frente a terceros. No tiene casa ni mobiliario, porque se había alojado en el hotel primero y en el Palacio Arzobispal después.

Algunos se han extrañado de que Servet, que llevaba tiempo ejerciendo como médico, no tuviera nada en 1549 y que tres años después, antes de huir a Ginebra, reclamara 300 escudos al Gran Prior del Monasterio de San Pedro. Y eso que acababa de financiar a costa de autor la impresión de su libro *Christianismi Restitutio*.

La explicación es sencilla: en 1549 Miguel Servet tenía que disimular sus bienes al fisco para que el impuesto que le exigieran fuera menor. Por ello, ninguno de sus amigos menciona que llevara ni siquiera una moneda en el bolsillo.

Si quintaesencia es la transmutación de los metales, Servet decidió abstraerse de la transmutación a las arcas del Rey de Francia del oro y de la plata que tenía en su bolsillo.

* * *

Si yo tuviera dotes de abstractor, definiría así la quintaesencia de Servet: un ser cuya tolerancia destaca en el intransigente siglo XVI.

Como pensador, practica cierto grado de relativismo, cosa rara en aquel entonces. Escribe: *Ni con éstos ni con aquéllos estoy de acuerdo en todo ni tampoco en desacuerdo, pues todos me parecen tener parte de verdad y parte de error; y cada uno ve el error del otro, mas nadie el suyo. Que Dios en su misericordia nos haga ver los nuestros y sin obstinación.*⁸

Fenómeno aún menos común, es un pensador sin fanatismo: *Considero grave matar hombres porque se piensa que están en el error sobre algo relacionado con la interpretación de las Escrituras, cuando sabemos que los elegidos pueden equivocarse.*⁹

8. «De iustitia regni Christi», in *De Trinitatis erroribus*, F. 7 vº, in A. ALCALA, *Obras Completas de Miguel Servet*, T. II, Pág. 481.

9. Carta a Ecolampadio, en la primavera de 1931. in A. ALCALA, *Obras Completas de Miguel Servet*, T. I, Pág. 13.

Y además un pensador misericordioso: *¿Debe rechazar la Iglesia a los re-lapsos? De ningún modo. No sabemos quién ha sido plenamente «iluminado». Tampoco nos consta quién ha renegado de Cristo en su corazón. Son dos juicios internos que están reservados. Nosotros haremos lo que está en nuestras manos, abrazando a los que vuelvan, aunque finjan por dentro.*¹⁰

Levanta su voz clamando: *Es un invento nuevo, ignorado por los apóstoles y por la Iglesia primitiva, el de abrir una causa criminal fundándola en las enseñanzas de la Escritura o en cuestiones procedentes de ésta.*¹¹

Respeto a las ideas ajenas, que no es incompatible con estar aferrado a las suyas propias. Emociona el valor de Miguel Servet escribiendo al margen de las actas teológicas de su proceso ginebrino la siguiente nota: *En esta causa tan justa estoy firme, y no temo nada a la muerte.*¹² No hay fuerza en Ginebra capaz de hacerlo renegar de sus convicciones. Aunque ello lo lleve a morir a fuego lento, con una corona de azufre en la cabeza.

Miguel Servet gritó en la hoguera: *Jesús, hijo de Dios eterno, ¡ten piedad de mí!* Si hubiera aceptado decir *Jesús, hijo eterno de Dios*, Calvino le habría perdonado la vida. Pero él hubiera renegado de lo que consideraba la quintaesencia de lo más profundo del mundo: el misterio de la Trinidad.

Concluiré gritando rabiosamente con Sebastián Castalión, humanista y teólogo francés, que escribió a Calvino: *Matar a un hombre no es defender una doctrina. Es matar a un hombre. Servet ha combatido con argumentos y escritos: había que combatirlo con argumentos y escritos.*¹³

Quinientos años después de su nacimiento, nuestro *Español de Aragón*, abstractor de quintaesencias, pensador profundo y tolerante, prototipo de gran humanista, es un aragonés universal.

Ha sido para mí un honor ser portavoz del homenaje que hoy le tributan las Academias de su patria chica.

10. *Cristianismi restitutio*, Pág. 531. Vid. A. ALCALÁ: «Los dos grandes legados de Servet: el radicalismo como método intelectual y el derecho a la libertad de conciencia», *Turia*, número 63-64, p. 221. BARÓN FERNÁNDEZ, José: «Miguel Servet y la libertad de conciencia», en *Medicina e Historia*, 1970, Fascículo LXII.

11. Petición de Servet a la Señoría de Ginebra fechada en 22 de agosto de 1553. RILLIET, Albert: *Relation du procès criminel intenté à Genève en 1553 contre Michel Servet, rédigée d'après les documents originaux*. Ginebra, 1844.

12. *Registre de la Compagnie des Pasteurs de Genève au temps de Calvin*, publicados por R.-M. Kingdom. Ginebra, 1962, T. II, Pág. 24.

13. CASTALIÓN, Sebastián: *Contra libellum Calvini*. Editado por Etienne Brasilier. Ginebra, 1998, Pág. 161.



Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel.

LOS SABERES CIENTÍFICOS Y MÉDICOS DE MIGUEL SERVETO

Excmo. y Magnífico Sr. Rector de la Universidad de Zaragoza, Excmos. Sres. Presidentes de las Academias de Nobles y Bellas Artes de San Luis, de Medicina, de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales, de la Aragonesa de Jurisprudencia y Legislación y Reino de Aragón de Farmacia, Dignísimas autoridades, Ilustrísimas Sras. e Ilustrísimos Sres. Académicos, Señoras y Señores:

INTRODUCCIÓN

Pues a bodas me convidas, señala el pueblo español cuando se le invita a un acto que conlleva más de una satisfacción y, en este caso, a la antigüedad de mi fervor por Serveto, se une la satisfacción de ser junto con Juan Antonio Cremades, otro ilustre servetista, quien representó a Aragón, en los actos del 450 aniversario de la muerte de Serveto, celebrados en París, en la plaza Mouton-Duvernet y en la Real Academia de Medicina de París. Hoy otra vez juntos fruto de nuestro amor a Aragón y a la figura del villanovano. Gracias por haberme propuesto para esta solemne sesión que, por ende, tiene lugar en este aula magna donde pronto hará noventa años que tuvo el honor de recibir a Albert Einstein, en cuya invitación algo tuvo que ver el Ateneo de Zaragoza junto a don Jerónimo Vecino y Varona. Y sin más, pasamos a exponer el tema asignado: *Los saberes científicos y médicos de Miguel Serveto*.

Pocos españoles, y no sólo de su tiempo, han alcanzado la talla e internacionalidad de Miguel Serveto. Es el más universal de los sabios españoles, y acaso con Luis Vives, el más europeo. Servet constituye un insuperable ejemplar de humanista. La variedad de sus inquietudes y de sus logros señalan al hombre universal de Renacimiento. Fascina su penetración en las más diversas ramas del saber: filosofía, teología, geografía, astronomía, astrología, matemáticas, gramática, fisiología y medicina, y también la profundidad y amplitud de su obra, más aún si consideramos que muere con sólo 42 años.

Precisamente, con la fisiología y la medicina alcanza, sin que él lo presintiera su mayor gloria. Curiosamente, su descubrimiento de la circulación menor de la sangre (la primera descripción en Occidente de este hecho) aparece en un tratado de teología, su obra princeps, *Christianismi restitutio*.

Aunque admirado, Serveto no ha sido siempre entendido, ni siquiera conocido fuera de la descripción de la circulación menor y de su inmensa categoría moral que le lleva al martirio a manos de la Inquisición calvinista (aunque hubiese sido condenado también, por la católica de Medina del Campo y por la francesa, más suave de Viena del Delfinado) por lealtad a unas ideas, por fidelidad a una amistad y por su defensa genérica de la libertad de expresión. Entre los españoles no se le ha conocido, porque hasta hace poco, sólo había traducciones a nuestra lengua de la *Geografía* de Ptolomeo y del *Tratado universal de los jarabes*; desde 1980 existe una magnífica traducción de la *Restitución del cristianismo*, de los tres tratados complementarios (*Treinta cartas a Calvino*, *Sesenta signos del anticristo*, *Apología contra Melanchton*), de la *Disceptatio pro astrología* y de la *Apología contra Leonardo Fuchs*. Y no ha sido comprendido, porque a Miguel Serveto no se le puede parcelar en los distintos campos de su torrencial actividad; concretándonos al descubrimiento mismo de la circulación menor, acaso su obra más conocida, hay que recordar que en su mente teología, filosofía, psicología y fisiología no eran compartimentos cerrados.

Leal con su pensamiento y conciencia, eligió entre su vida y su dignidad. Su muerte en la hoguera ginebrina en una lección permanente. Por su continua, perpetua modernidad, y por su lucha a favor de la libertad de expresión («campeón de la libertad humana»; le bautiza Menéndez y Pelayo) el genial aragonés, representa el mejor símbolo de europeidad.

Su vida se corresponde totalmente con su obra. Justamente, el contenido de sus obras motiva la persecución por los hombres y la Inquisición y por ello debe cambiar continuamente de residencia. También, contó mucho su propio temperamento, pues campeón de la libertad humana, no rebló nunca e incluso algunos hemos pensado que su viaje a Ginebra en donde fue apresado, condenado y mandado ejecutar por el rencoroso Calvino fue precisamente por provocación suya.

Vivió la mayor parte de sus años fuera de España y fuera publicó todas sus obras. Firmó las dos primeras «per Michaellem Serveto, alias Revés, ab Aragonia hispanus». En las demás, cambió a Michael Villanovanus para evitar la persecución de las inquisiciones.

LAS PUBLICACIONES DE SERVETO

Pasma, tanto como la profundidad, la amplitud y la diversidad de los saberes y de la obra llevada a cabo por Servet en sólo 42 años de existencia. Antes de pasar a resumir su contribución a la ciencia y al pensamiento, analizaremos sus publicaciones y sus vicisitudes de redacción, impresión y di-

fusión, tan enlazadas a su rica aventura vital y a su grandeza moral. En pocos autores se advierte tan estrecha correlación entre su vida, en el espléndido marco del siglo XVI, y su obra, cuya vigencia abarcará varios siglos.

En el cuadro 2 se señalan las publicaciones de Serveto, las ediciones que motivaron y las traducciones que de ellas se hicieron.

Cuadro 1: Obras de Miguel Serveto

1. *De Trinitatis erroribus. Libri septem*
 2. *Dialogorum de Trinitate, libri duo*
 3. *La Geografía de Ptolomeo*
 4. *Apología contra Leonardo Fuchs*
 5. *Tratado general de los Jarabes*
 6. *Discurso en defensa de la Astrología*
 7. *La Biblia de Santes Pagnini*. De la cual existen tres versiones ()
 8. *Christianismi restitutio*
-

Otras obras de Serveto

No podemos olvidar las impresiones llevadas a cabo por Serveto del *Dioscórides*. González Echeverría encontró en la colegiata de Sesma, Navarra, en 1991, un ejemplar del *Dioscórides*, lo que, junto con su condición de tudelano, motivó su ya larga vocación por Serveto (más de 20 años) y las muchas páginas dedicadas al villanovano, que ¿cómo no?, considera nacido en Tudela; muchas páginas de su muy estimable último libro sobre Serveto están destinadas a presentar pruebas, no siempre muy convincentes, del origen tudelano del villanovano. El cuadro 3 muestra el listado de otras nueve obras impresas por Serveto.

Cuadro 2: Otras obras de Serveto

- a) Versión española de la *Summa* de Santo Tomás. No se ha encontrado ningún ejemplar. No se sabe tampoco dónde se imprimió, aunque muy probablemente en Lyon.
 - b) *Tratado de Gramática del latín al español*. Lo mencionó Juan Frellón en su declaración del 23 de mayo de 1553. También impreso en Lyon.
 - c) *Declarationes Jesu Christi filii Dei, libri V*. No fueron identificadas como escritas por Serveto hasta 1953.
 - d) *Desiderium peregrinus*. Lo menciona Latassa. Es un tratado místico, manuscrito. El título entero tal como lo transcribe Latassa es *De thesauro animae seu desideris peregrino*.
 - e) *De Coena Domini*. Anunciada en diálogo II en *De Trinitatis Erroribus*.
 - f) *De circuncissione liber*. Prometida en el diálogo 1 de la *Trinidad*. Mencionada como la anterior por Latassa.
 - g) *De votis*. Anunciada en el capítulo VI de *Diálogos de la Trinidad*.
 - h) *De servo arbitro*. Asimismo descrita por Latassa.
 - i) *Thesaurus animae christianae*. Atribuida por Gotlieb en su *Diccionario*.
-

CONTRIBUCIÓN DE SERVETO A LOS CONOCIMIENTOS GEOGRÁFICOS

En el Renacimiento se concedió extraordinaria importancia a la obra de Ptolomeo, según afirma Bullón, por no menos de estas razones:

1. Por haber influido en el descubrimiento de América, a pesar de sus errores;
2. Por el rigor metodológico en el trazado de los mapas (el propio Servet escribió que Ptolomeo superó a Estrabón, Plinio y Pomponio Mela en pericia geográfica) y su gran prestigio previo como príncipe y maestro de astrónomos. De hecho, 36 ediciones de la *Geografía* de Ptolomeo se llevaron a cabo entre 1475 y 1599, según el censo de Lelewell; según el de Carlos Sanz (1959) son 41 ediciones hasta final del siglo XIX y 57 hasta 1959.

Entre todas las ediciones destaca sobremanera la de Serveto, que constituye una aportación fundamental a la ciencia del siglo XVI y muchas de las correcciones (también de los comentarios) fueron aceptadas por el gran geógrafo Sebastián Munster, quien llama a Serveto perspicacísimo. Con esta edición el villanovano se acredita como helenista y como geógrafo. La contribución de Miguel Servet a la geografía puede articularse en no menos de los siguientes apartados:

- Innovación al señalar la correspondencia entre los nombres antiguos de Ptolomeo y los modernos. Abraham Ortelio, de Amberes, que, con su *Thesaurus Geographicus*, que conoció tres ediciones (1587, 1596 y 1611), perfeccionó la obra de Servet, lo cita repetidamente. También el ya mencionado Munster y lo mismo la edición de Frankfurt de 1605.
- Los escolios, siempre sobrios (frente a la prolijidad habitual de los comentaristas), para aclarar o completar el texto. Estos comentarios son de diverso carácter: geográfico, matemático, histórico, étnico y aun poético. Con ellos ameniza las descarnadas, al menos prosaicas, descripciones geográficas. Así cobra color y movimiento la obra de Ptolomeo.
- Los comentarios o aforismos de carácter general o doctrinal, por ejemplo: «no es buen geógrafo quien no esté versado en matemáticas».
- La consideración de que la Geografía no es una mera auxiliar de la Historia.
- El gran valor concedido a los mapas, incluyendo 27 antiguos y 23 modernos. Ciertamente muchos de los mapas proceden de la edición de la *Geografía* de 1513 de Estrasburgo, pero Servet atendió a que se reprodujesen con esmero, invitando de continuo al lector a la contemplación del mapa correspondiente; cuando por necesidades o economía del editor no puede rectificar un error advertido, lo hará en el texto (así, por ejemplo, la situación de Tolosa de Francia a orillas del Garona y no del Tech).
- La observación de la realidad por cuenta propia y sin apriorismos, lo que constituye una muestra más de su independencia de juicio.

- El citar abundantemente ilustres geógrafos grecorromanos, filósofos, historiadores, poetas y también geógrafos del Renacimiento.
- Servet llama la atención sobre la importancia y necesidad de la Geografía para el buen gobierno de los pueblos y para el historiador, el militar e incluso para el filósofo. Así lo proclama, por ejemplo, en la dedicatoria de la segunda edición cuando alaba a Francisco I por sus conocimientos geográficos. Añadiendo: «...A lo cual se agrega la amenidad de estos conocimientos que perfeccionan el espíritu e impresionan gratamente el alma». En siglos posteriores, otros dos aragoneses –el turolense Isidoro de Antillón y Joaquín Costa– hablarán de la alta trascendencia en política de los estudios geográficos.
- Aunque Bullón es de la opinión contraria, Bainton señala que los europeos mostraron escaso interés inicial frente al descubrimiento del Nuevo Mundo; se apoya Bainton en el número de libros de viaje publicados en Francia entre 1480 y 1609, que otorga a los libros sobre América un número menor que los dedicados a Turquía, India y Palestina. Pues bien, según Bainton, con Servet pasó algo diferente, pues aunque sigue considerando a Jerusalén el centro de la Tierra, las nuevas islas le habían parecido un nuevo cielo. Por la cabeza de Servet pasaría en algún momento emigrar al Nuevo Mundo (manuscrito de Edimburgo de *Christianismi Restitutio*).

En resumen: la *Geografía* de Ptolomeo es un prototipo de la mentalidad renacentista, pues vuelve los ojos a la ciencia antigua y consagra especial atención al hombre (costumbres, hábitos, aptitudes, caracteres). No sin razón, pues, Reclus y Tollin llaman a Servet *padre de la geografía comparada*.

- En su momento, la publicación de la *Disceptatio por Astrologia*, redactada en una noche de intenso trabajo por Serveto, para defenderse del expediente que quería incoarle el decano Tagault, con motivo del curso que estaba impartiendo de Astrología juidiciaria, supuso un gran éxito para el talento (perspicacísimo, le llama Sebastián Montuus) de Miguel Serveto. La conclusión fue que la Universidad de París no condenó a Serveto, aunque sí le aconsejó que reverenciase a la Facultad de Medicina, pero a su vez, en el dictamen final del juicio, se aconseja a la autoridad académica a tratar con todo cariño a sus alumnos (por tanto, éxito personal de Serveto).

SUS APORTACIONES AL PENSAMIENTO MÉDICO

La primera y verdadera vocación de Servet fue la de médico. Escribió Cajal: *balagador para el amor propio resulta coincidir espontáneamente con el dictamen de preclaros pensadores*. Y coincido con Diego Gracia Guillén, sin duda, el mejor conocedor de Servet médico y, acaso, del Serveto total, en la afirmación de que la primera vocación de Serveto, primera y verdadera, fue la de médico.

Servet no era todavía médico cuando ayudó a su mentor Sinforiano Champier (o Campeggio) a redactar su *Farmacopea* ni tampoco lo era cuando publicó su primera obra médica *Apología contra Leonardo Fuchs* (Lyon, 1536).

1. En la *Apología contra Leonardo Fuchs*, Servet sale en defensa de su protector (también maestro) por encargo de éste, abrumado por el trabajo que se le viene encima ante los repetidos ataques de Fuchs y de Fries, que en su libro *Defensa de Avicena* carga contra Galeno y contra Champier sin estar seguro de que éste fuese galenista o no. Claro es que el «paranoico Fuchs carga también contra Fries y ante aquel maremágnum de correspondencia y ataques, Servet es el encargado de contestar a Fuchs. Algo curioso resulta que, a la vez, Campeggio fuese atacado por Fuchs considerándolo partidario de Avicena y por Fries que lo cree galenista.

En la *Apología contra Fuchs*, los aspectos médicos se centran en señalar que las acciones biológicas de la escamonea varían en actividad en función de los terrenos en donde se cultiva y al variar su actividad lo harán también sus efectos y sus dosis.

2. Un segundo aspecto médico en este librito lo constituye las diferencias que Serveto señala entre el morbo gálico (la sífilis) y el lichen.
3. No era todavía médico cuando publica (Simón Collinei, París, 1537) *Syruporum universa ratio*. (*Tratado universal de los jarabes*), obra seria, sensata, reflexiva, aunque polémica. Para entenderla hay que hacerse cargo del sentido galénico de la digestión; precisamente cuatro de los seis discursos en que la obra está dividida están dedicados a la potencia digestiva o concotriz. Llevado de las ideas de Galeno, Servet afirma que las materias putrefactas requieren la evacuación, no la concocción; o la destrucción con cal, arsénico u otros cáusticos o quemarla con hierro candente. En su discurso tercero concluye, como lo hacen Aristóteles y Galeno que la concocción espesa siempre, retiene y no evacua nada hasta que lo haya llevado a cierta consistencia. Precisamente en el discurso IV, con numerosas citas de Aristóteles, Hipócrates y Galeno, critica a Avicena («de lo cual colegiré que nunca fue versado en la lectura de Galeno»). El aragonés José M.^a Castro y Calvo (1903–1985), médico, catedrático de Literatura española en la Universidades de La Laguna (1941) y Barcelona (ya en 1942), con dos tesis doctorales, dedicadas a Servet (en Medicina y en Letras), buen estudioso de los «Jarabes», señala que la intención primera de Servet es probar que la concocción es única, tanto en sanos como en enfermos y que su fin es también uno solo. Serveto no está, pues, de acuerdo con Avicena, que cree que todos los humores de las enfermedades han de concocerse para expelerlos con facilidad. Servet expone, tras cuidadosos estudios de Hipócrates, Platón, Aristóteles y Galeno, que la

concocción procede del calor natural (su única causa), siendo también única la materia, que si es alimento, tiene por fin la asimilación transformándose en sustancia propia y en caso contrario es sustancia viciosa.

Servet admite con Aristóteles acerca de la digestión del pus que la madurez que se hace en las enfermedades es única y no múltiple, retardada en el enfermo y normal o acelerada en el sano. Para Servet, como para Hipócrates o Galeno, es importante la concocción de las cosas crudas y la evacuación de lo podrido.

El *vómito* desembaraza el estómago y descarga las pequeñas y grandes venas y en general todo el organismo; por la *sangría*, las venas, las arterias y después las vísceras; por la *transpiración* se evacúan primero las arterias y más tarde las partes profundas del organismo; la *excreción de nariz y paladar* desembaraza el cerebro; la *tos* y los *esputos*, los pulmones; por la *orina*, los riñones.

De las propiedades de los jarabes la menos importante es la de ayudar a la digestión. Se usan también para alterar la digestión, aunque de este modo sólo lo usan los árabes, para extenuar o debilitar y así preparar la purgación, para mover el vientre, como diuréticos y para confortar o vigorizar. Servet clasifica a los jarabes, siguiendo en esto a los árabes, señala, Castro y Calvo. En el último discurso, el sexto, resume las medidas coadyuvantes (lavativas, correctivos, alimentos astringentes).

Esta obra, publicada en París en 1538, la única estrictamente médica, proporcionó a Serveto buenos ingresos en su varias ediciones (Venecia, 1545 y 1548; Lyon, 1546, 1547, 1548). Siglos después con el descubrimiento de las vitaminas se demuestra la agudeza servetiana, al recomendar los cítricos en los que intuyó felizmente las vitaminas («en los jugos exprimidos está integra la virtud, más que en la decocción de las hierbas»).

CONTRIBUCIÓN MÁXIMA DE SERVETO A LOS SABERES FISIOLÓGICOS

El descubrimiento de la circulación menor constituye el gran mérito científico de Serveto. Había tenido la fortuna de ser discípulo en París de Von Andernach, también de Fernel y de Silvio (Jacobo Dubois), a la par que compañero de Vesalio (y de Ambrosio Pareo).¹ El propio Von Andernach afirma en su libro *Institutiones Anatomicae* que «con la ayuda de mis dos discí-

1. Curiosamente, en las columnitas de entrada a la clínica que Ricardo Lozano Monzón mandó construir en la calle Lagasca de Zaragoza, en 1904, ordenó inscribir los nombres de Servet y Pareo, junto a los de Morton (padre de la anestesia) y Lister (de la antisepsia), significando ser en opinión del darocense Ricardo Lozano Monzón, cirujano de fama europea, cuatro pilares de la cirugía.

pulos –se refiere a Vesalio y Serveto– he examinado los músculos, venas, arterias y nervios de todo el organismo». Sin duda las muchas disecciones que llevó a cabo permitieron a Serveto conocer la anatomía del corazón, y romper con la idea vigente, galénica, del paso de la sangre del ventrículo derecho al izquierdo por los hipotéticos poros del tabique interventricular. Curiosamente, con mente galénica, Serveto (que según Von Andernach fue segundo a nadie en el conocimiento de Galeno), esto es, deduciendo la función del análisis de la forma, echa por tierra la propia fisiología galénica, base del saber fisiológico que imperaba en Europa en la primera mitad del siglo XVI.

En el Renacimiento, el científico trata de encontrar correlación entre la Biblia y la Naturaleza. Serveto había leído, durante su estancia en Tolosa, en la *Theologia Naturalis* de Sibbuda, que Dios nos ha dado dos libros, el de la Naturaleza y las Sagradas Escrituras, aclaratorio del primero.

Servet, de la lectura del Génesis, 9: Levítico, 9; Deuteronomio, 12, deduce que el alma, espíritu divino, radica en la sangre, y en su condición de anatomista ha de confirmar en el libro de la Naturaleza el texto bíblico, para lo que disecciona cadáveres con el fin de estudiar la circulación de la sangre y así llegar a la conclusión de la histórica página 170 de su *Christianismi Restitutio*:

«El espíritu vital tiene su origen en el ventrículo izquierdo del corazón y los pulmones contribuyen grandemente a su generación. Es un espíritu tenue, elaborado por la fuerza del calor y de color rojo claro y de vehemente potencia, de suerte que es una especie de vapor claro, de sangre muy pura, conteniendo en sí mismo la sustancia de aire, fuego y agua. Se genera en los pulmones, de una mezcla de aire inspirado, con sangre sutil elaborada, que el ventrículo derecho del corazón transmite al izquierdo. Sin embargo, esta comunicación no se hace a través de la pared media del corazón, como se cree corrientemente, sino que, por medio de un magno artificio, la sangre sutil es impulsada hacia delante, desde el ventrículo derecho, por un largo circuito a través de los pulmones. Es elaborada por los pulmones, se convierte en roja clara y es conducida desde la vena arteriosa (arteria pulmonar) a la arteria venosa (venas pulmonares). Después, en la arteria venosa se mezcla con aire inspirado y a través de la espiración se purifica de los vapores fuliginosos. Así, finalmente, la mezcla total, convenientemente preparada por la producción del espíritu vital, es atraída desde el ventrículo izquierdo del corazón, por la diástole».

Más adelante, puede encontrar el lector el texto con mayor amplitud con los argumentos que a continuación emplea Serveto a favor de la circulación pulmonar (pp. 170 y 171 de la edición original de la *Restitución del Cristianismo*). Así afirma Servet que la vena arteriosa (arteria pulmonar) no fue hecha de tan gran calibre sólo para la nutrición de los pulmones, que no necesitarían para ello diámetro tan voluminoso. La mezcla con el aire tendrá lugar en los pulmones, pues en el ventrículo izquierdo «no hay lugar para tan grande y copiosa mezcla». Esta descripción de la circulación menor, uno de los grandes hitos

de la ciencia universal, sorprende a muchos que aparezca en una obra de carácter teológico. Ya figuraba siete años antes, en el manuscrito que envió a Calvino en 1546. Miguel Servet fue capaz, por sus conocimientos anatómicos y su importante labor prosectora, de llegar por sí mismo al descubrimiento.

Diego Gracia Guillén, nuestro máximo representante hoy en la Historia de la Medicina y excelente servetista, se irrita, con la ponderación a él debida, de la repetición con que se menciona, por parte de varios autores, el asombro de que esta descripción aparezca en un libro de Teología.

En 1616, Guillermo Harvey hace mención de la circulación sanguínea en una conferencia y en 1628 en su libro *Exercitatio anatomica de motu cordis ex sanguinis in animalibus*. Así el mundo entero, durante la mayor parte del siglo XVII, como había ocurrido en el XVI, desconoció la prioridad servetiana del descubrimiento. Pero, en 1694, Wotton reivindicó para Servet, en el libro *Reflections upon ancient and modern learning*, el mérito del descubrimiento. Y en 1737 Leibnitz² recabó definitivamente para Serveto la paternidad del concepto de la circulación menor.

Otras aportaciones de Serveto a la Fisiología que no pueden dejar de mencionarse fueron la topografía anatómica de funciones cerebrales, cuyo valor metodológico, sobre todo, es indudable. Asimismo es de notar su valoración del entendimiento enriquecido por los sentidos. Y su visión integral del funcionamiento del organismo. «El fin de todo es el hombre y el fin del hombre es Dios; Dios lo ha hecho todo por el hombre y por medio de Cristo, que es alfa y omega» (C.R., p. 245).

PERSONALIDAD DE MIGUEL SERVET

La figura de Serveto resulta fascinante –señala Bainton– por haber reunido en una sola persona el Renacimiento y el ala izquierda de la Reforma. Por ser hijo del Renacimiento había recibido de la antigüedad y había desarrollado el concepto de cohesión interna del Universo y de la unidad de las ciencias; por su disposición mental, por su enorme talento y por sus capacidades pudo penetrar en tantas parcelas del saber humano y alcanzar tan vasta erudición. Por ello pudo llevar a cabo su magnífica edición de la *Geografía* de Ptolomeo. En este mismo sentido, para entender el descubrimiento de la circulación menor hay que recordar que en la mente de Servet, Teología, Filosofía, Psicología, Fisiología no eran compartimentos cerrados. Además, en el haber de Serveto sus conocimientos eruditos, sus detalles de genialidad que, en Medicina, se sim-

2. Asunto bien estudiado por el académico de Jurisprudencia don Eduardo Montull.

bolizan en el descubrimiento de la circulación menor y en la intuición de las vitaminas, tal como actualmente las conocemos.

A Serveto (como a Marañón en el siglo XX) no se le puede parcelar; por ello no hay que asombrarse que el descubrimiento de la circulación menor aparezca en un manual de Teología. La misma edición de la *Geografía de Ptolomeo* sólo podía llevarla a cabo una persona con buen conocimiento del griego y de las matemáticas.

Fue, además, Serveto caso extraordinario de actividad intelectual. Destacan entre sus virtudes:

- 1) la originalidad de sus ideas;
- 2) la torrencial riqueza y variedad de su talento precoz (muy amplia producción en tan pocos años de vida);
- 3) la amplitud de su obra en el cañamazo de su vigor sintético y unitario;
- 4) la ordenación y consecuencia de su sistema;
- 5) su independencia de juicio, muy importante, analizando por cuenta propia y sin apriorismos la realidad;
- 6) su sentido lógico demoledor;
- 7) su ingenio grandísimo, profundo, alabado por todos, (perspicacísimo, le llama Munster), también alabado por todos, incluso por su enemigo Melanchton; y asimismo en la *Apología contra Leonardo Fuchs* donde llega a la sutileza de disponer tipográficamente espacios en blanco para satirizar con ello el abuso de citas innecesarias que Fuchs incluía en sus escritos; también es digna de mención la carta que dirige a sus jueces en Ginebra, el 22 de septiembre de 1553.

Fue un temperamento difícil por su juventud y siempre, por su rebeldía. Otros grandes aragoneses, Gracián, Goya, Cajal, fueron también muy rebeldes y no es fácil decidir quién más de los cuatro, aunque yo me incline por Gracián que lo tuvo más difícil contra el mando jesuítico. En Servet, junto a estas virtudes intelectuales en grado máximo hay que señalar sus virtudes morales al servicio de su talento y sus ideas:

- 1) su espíritu luminoso, vital, aunque atrevido;
- 2) violento a veces (Castro y Calvo);
- 3) arrogante, que en verdad lo era,
- 4) también insolente, como escribió Balsec;
- 5) aventurero, como juzga Menéndez y Pelayo;

- 6) amigo de controversias, de disputas, de polémicas para lo que estaba intelectualmente muy bien dotado;
- 7) espíritu inquieto (motor de sus ideas y de su perseverancia);
- 8) su valor consciente en defensa de la verdad y de la libertad («campeón de la libertad humana», lo llama don Marcelino);
- 9) la fidelidad a sus principios;
- 10) la lealtad a sus amigos;
- 11) la firmeza y tenacidad en su defensa (podía haber denunciado a alguno y haberse beneficiado con ello), lo que le ha valido el título de «mártir de la amistad»;
- 12) con honesta, escrupulosa actividad científica, citando siempre las fuentes (católicas o judías, paganas o herejes);
- 13) hasta virtud era su paciencia al servicio de sus tareas como prosector en la Sorbona (en la Sorbona) o como corrector de pruebas (en Lyon).

Mucho se ha hablado de la timidez de Serveto y, sin duda, ha sido Marañón quien mejor lo ha estudiado. En Servet nos atrae más que su personalidad científica, el problema humano que le llevó al error y al suplicio de la hoguera. La timidez es difícil de reconocer en ocasiones, porque se disfraza de lo contrario, de audacia aparatosa. Fue nudo central de la personalidad de Serveto. La timidez no debe confundirse con el miedo. El miedo es una emoción que paraliza la acción. La timidez, la inhibe por excesivo sentido de responsabilidad. La audacia de Serveto cuando envía a Calvino el texto *Christianismi restitutio* va acompañada de la chulería intelectual, la misma con la que Serveto obró en París quince años antes, cuando fue denunciado por el curso de Astrología (asunto muy bien estudiado por Juan Antonio Cremades en un libro bajo el mecenazgo del Justicia de Aragón), ofreciéndose a explicar al orgulloso Calvino sus páginas.

Cuando Servet escapa de la cárcel de Viena, podía haber huido a Flandes, a Inglaterra, a cualquier rincón de Francia o al norte de Italia. ¿Por qué fue a Ginebra, donde era inevitable su muerte? Porque en Ginebra estaba Calvino, atracción de su alma atormentada; le profesaba admiración y resentimiento atroz; y, en estas circunstancias marginales, la timidez desaparece y resurge su ímpetu hasta entonces contenido. Insiste Marañón en que el tímido no es cobarde y vive con la obsesión de no parecerlo.

Marañón ha destacado un componente en la personalidad de Servet. Sostiene Marañón que la muerte, para el mártir verdadero, es un episodio. El auténtico mártir tiene su momento sublime no al padecer y morir, sino al hacer

la entrega intelectual de su vida, lo cual es un signo de la psicología oriental no bien interpretado en Europa, según Marañón. Tras la publicación de su primer libro, Serveto comenzó la época de su martirio civil, huyendo continuamente, cambiando de residencia y de nombre.

Mucho se ha hablado de la timidez de Serveto y que ésta fuera ocasionada por la mutilación de uno de sus testículos que sufrió a los cinco años de edad, que pudo haberle inutilizado para el ejercicio del amor, no por razones físicas u orgánicas (que con uno, testículo quiero decir, basta) sino por la apariencia de incapacidad; su impotencia, si la hubo, no fue real sino por sugestión. «Si la timidez amorosa llega a curar –escribió Marañón–, toda la eficacia del varón se transforma en confianza en sí mismo». Serveto, curado de su timidez se presenta en Ginebra ante su ídolo y enemigo. En Serveto jugó evidente papel su alto sentido de la responsabilidad.

Aunque heterodoxo, Serveto fue en todo momento un creyente, un espíritu que vivía en la Biblia. Su invocación a Cristo es continua y, en contra de su arrogancia en la polémica, destaca su humildad y devoción hacia Cristo. En vísperas de su ejecución, escribe al Concejo ginebrino afirmando tener a Cristo por «protector certísimo». Esto constituyó otro de los elementos de su firmeza, de su valentía ante la muerte. Había escrito en 1546 a Abel Poupin «de seguro sé que moriré por ello» y en las notas de sus últimos días figura la frase «en causa tan justa me mantengo firme y no temo a la muerte».

Fue un místico de los más arrebatados y fervorosos (su misticismo quizá sea el eje central de su existencia). Marañón dice haber recogido frases sueltas de Serveto en sus libros y cartas en las que aflora, como inequívoco perfume, el mismo ardiente misticismo que algunos años después en la más gloriosa explosión de la literatura y de la filosofía española», escribió Marañón. Servet (Alcalá) es uno de los más grandes cristianos y de los más grandes místicos de todos los tiempos. La mística de Servet no fue desde arriba al modo platónico –piensa Gracia Guillén– sino desde abajo, a la española, por su profundo realismo y por la primacía que entre todos los misterios de la vida de Jesús concede a la Pasión, hasta convertirla en centro de su vida espiritual.

En cualquier caso, Serveto es máximo representante de las virtudes temperamentales aragonesas de ayer, de hoy y de siempre. Mártir de la libertad de pensamiento y de la libertad de lenguaje, hombre que no rebla. Símbolo de sana rebeldía para el siglo XXI; también mártir de la lealtad a sus ideas y al servicio de la amistad. La humanidad honra a Servet, con monumentos en varias ciudades, tres de ellos en Zaragoza, dos en Ginebra y uno en Vienne del Delfinado, Annemasse, París (el único español que tiene monumento en París, señala Juan Antonio Cremades), Huesca, Villanueva de Sigüenza. Con docenas de óleos, dibujos y grabados desde el de Sichem de 1607 al reciente del Dr.

Pac (tan buen servetista como anatomopatólogo y grabador), la hermosa vidriera de la iglesia unitariana de Nueva York (pareja de otra dedicada al Poverello de Asís).

Varios centros sanitarios y de enseñanza han sido dedicados a Serveto, lo mismo que varias obras literarias y composiciones musicales; hasta un airbús de Iberia ha sido bautizado con el nombre del Villanovano.

Muchas ciudades de Francia y Europa tienen calles dedicadas a Serveto. Incluso una ciudad australiana. Quince capitales de provincias españolas y otras tantas de ciudades importantes tienen calles rotuladas Servet. Al menos tres docenas de localidades aragonesas le han dedicado una vía. Anteayer, me comunicó el doctor don José Galindo, académico de Bellas Artes de San Luis, que el ayuntamiento de Calatayud, por sugerencia suya (eso lo añadido yo) ha dado el nombre de Serveto a una vía bilbilitana. Pero me duele que todavía no lo hayan hecho Jaca (Universidad de verano), Sabiñánigo y Alcañiz, siendo alcañizano don Darío Vidal el excelente consejero de cultura que tuvo Aragón, creador de la colección biográfica *Los Aragoneses*, y dedicó el primer número a Serveto.

La sesión de hoy organizada por las academias viene a ser buen colofón de la actividad de muchos aragoneses encaminada a cumplir mi profecía de hace unos años cuando dije que Miguel Serveto sería figura intelectual de moda en el mundo en el siglo XXI. Confío que la celebración del sexto centenario del nacimiento de Serveto sirva de confirmación de este deseo mío. El segundo deseo en esta noche es que todos ustedes lo comprueben dentro de esos cien años. ¡Que Santa María del Pilar les ayude!

SESIÓN DE CLAUSURA DEL CURSO 2011
DEL DÍA 1 DE DICIEMBRE DE 2011

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

EL MENOR DE EDAD
Y LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

POR LA
EXCMA. SRA. D^a MARÍA CASTELLANO ARROYO
CATEDRÁTICA DE MEDICINA LEGAL DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA
ACADÉMICA HONORARIA
ACADÉMICA NUMERARIA DE LA REAL ACADEMIA
DE MEDICINA DE GRANADA
ACADEMIA ELECTA DE LA REAL ACADEMIA
NACIONAL DE MEDICINA



Excma. Sra. Dª María Castellano Arroyo.

LOS MENORES DE EDAD Y LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

La relación médico-paciente se enmarca jurídicamente en el ámbito del derecho civil, al ser un contrato en el que las partes de forma consciente y libre intercambian unos medios e intereses. En la medicina privada el contrato es bipartito, directo y personal. En la medicina pública y asegurativa el contrato es tripartito, ya que entre el médico y el paciente se sitúa el Estado, la administración, la compañía aseguradora, etc., que contrata al médico y conviene con el paciente las prestaciones que recibirá a cambio de la contribución de éste, bien vía impuestos, prima, etc.; así el médico se encuentra con el paciente sin una elección mutua plenamente libre, aunque, una vez se produce la primera consulta se considera aceptada, voluntaria y continuada.

El contrato médico se asemeja al de arrendamiento de servicios, aunque no es un contrato de resultados, sino de medios,¹ comprometiéndose el médico (o el centro) a poner al servicio del paciente los medios necesarios para acertar en el diagnóstico y ofrecer el tratamiento que sea necesario en cada caso, desde los más complejos a los más básicos (incluidos cuidados paliativos al final de la vida).

El aspecto jurídico de la relación-médico paciente pertenece al ámbito del derecho. Este se compone de un conjunto de normas emanadas de la propia sociedad, a través del Poder Legislativo, las cuales sirven para facilitar la convivencia entre las personas; son de cumplimiento obligado para todos, y afectan a aspectos diferentes, interesándonos a los médicos, sobre todo las penales y las civiles, incluyendo estas últimas las de tipo laboral y contencioso-administrativo.

En general, de las normas legales podemos decir que su objetivo es poco ambicioso, ya que el derecho se conforma con que no se cause daño o per-

1. VILLANUEVA CAÑADAS, E. y GISBERT CALABUIG, J.A. en el tratado *Medicina Legal y Toxicología*, 6ª ed. Masson, 2004, abordan el capítulo «El acto médico. Requisitos para el ejercicio legal de la medicina. Delito de intrusismo. Relación médico-paciente», en el que reúnen todos los conocimientos médicos y jurídicos sobre el tema, señalando que actualmente han emergido algunas actividades médicas que sí son de resultados, como sucede en el ámbito de la medicina estética, la dermocosmética, la oftalmología correctora, etc.

juicio a otros, con que unas personas no abusen sobre otras. Sólo cuando se causa un daño o perjuicio interviene el derecho para que se responda de ese daño (ámbito penal) o se repare o indemnice el perjuicio ocasionado (ámbito civil).

Aparece así el derecho, en toda su complejidad, como un instrumento de convivencia justa y de respeto entre las personas, desde éste se reconocen y protegen derechos como son el de la vida, la libertad, la intimidad, la integridad psicofísica, la dignidad, la propiedad privada, el trabajo en condiciones dignas, los compromisos contratados, etc., etc.

No obstante, el nivel de exigencia del derecho, que como hemos dicho es poco ambicioso (se conforma con no dañar o causar perjuicio), no agota el ideal de justicia, y sobre todo no alcanza a todo lo que las personas pueden dar de sí y ofrecer a los demás desde la perspectiva de su autoexigencia moral.

La persona, como unidad psicofísica, está dotada de unas capacidades de comprensión, juicio y razonamiento, desde las que percibimos el entorno, lo elaboramos y valoramos, para ofrecer una respuesta personal e individual. Esta valoración es un acto reflexivo que se realiza en ese «lugar interior» o ethos, íntimo y personal, y con la referencia del principio del Bien, como guía y el rechazo del Mal. Es una valoración moral que realiza el ser humano desde esa dimensión moral que nos hace superiores a todos los demás seres vivos y elementos de la naturaleza, al tiempo que nos hace responsables de ordenar y organizar el entorno para nuestra propia perfección y la mejor evolución del universo.

Esto justifica que necesitamos el Derecho y sus normas como una exigencia de mínimos entre las personas para una convivencia justa; sin embargo, esto no es suficiente. Como hemos dicho, en un primer paso, acomodamos la conducta a la exigencia legal, pero nuestra dimensión moral nos lleva a una exigencia de calidad, de búsqueda de excelencia y perfección en lo que hemos de hacer, no nos conformamos con no dañar, el paso ético debe llevarnos a buscar lo mejor para nosotros mismos, para los demás y el entorno.

Cuando la reflexión y exigencia ética la aplicamos al ejercicio de una profesión hablamos de Deontología. La Medicina, como profesión fue la primera que se impuso a sí misma unas normas éticas o de exigencia de calidad en la actividad profesional que significaban deberes hacia los enfermos y respeto hacia la vida, la intimidad, el trato digno al enfermo, etc., se plasmó en el Juramento Hipocrático, en una época en que los médicos ocupaban el estrato social más elevado, asimilados a los gobernantes y nobles, a los sabios y filósofos, por lo que gozaban de todos los privilegios, mientras que al enfermo se consideraba «in firmus», sin firmeza ni dignidad; por ello estas primeras nor-

mas deontológicas fueron ejemplo de la vocación de servicio a los demás que caracterizó a los médicos, ya desde la antigüedad.²

El principio que inspiró el Juramento hipocrático y guió siempre a los médicos fue el de Beneficencia, «ponerse en lugar del enfermo y considerar ¿Qué desearía para mí si ocupara el lugar de este enfermo?. Lo trataré como desearía que me trataran a mí si estuviera en su lugar». Era buscar lo mejor para el enfermo, pero sin contar con el enfermo. Por eso se ha dicho que la Medicina hipocrática, era paternalista y protectora en el cuidado del enfermo, y se basaba en la confianza.

Este principio permaneció como guía única de la Medicina, hasta que a lo largo de los siglos XIV–XV (Santo Tomás de Aquino, Spinoza, escolástica española...) se reconoce que todas las personas por su capacidad de comprensión, razonamiento, juicio y libertad de elección son responsables morales de sus conductas, son dignas en sí mismas y esta dignidad es universal (todas las personas son igualmente dignas). Esto estuvo en la base del reconocimiento y protección de los derechos de las personas que se fueron desarrollando a lo largo de los siglos y que constituyó el cambio al pensamiento moderno. La apreciación de la inteligencia y el libre albedrío como elemento esencial y diferenciador del ser humano llevó a reconocer la Autonomía de la persona, como cualidad que le da derecho a decidir y elegir lo que considera más favorable para sí misma y su entorno.

La aplicación del principio de Autonomía a la relación médico–enfermo ha significado el cambio semántico de la palabra enfermo por la de paciente y usuario, pero, sobre todo, ha llevado a reconocer que es el paciente, una vez informado de manera adecuada y suficiente, el que mejor sabe lo que desea para sí mismo en el ámbito de su salud y las alternativas que se le ofrecen para mantenerla o recuperarla.

Finalmente, los principios éticos de Beneficencia y Autonomía se complementan con el de Justicia, que corresponde al grupo social en el que se desarrolla la relación médico–paciente. Este afecta de manera directa al reparto de los recursos en una asistencia sanitaria que crece en sus necesidades, mientras que los recursos son progresivamente más escasos. El principio de Justicia no es unánime en su interpretación, abriéndose un abanico entre una justicia utilitarista que busca «el mayor beneficio, la mayor felicidad para el mayor número de personas», y una justicia personalista que reclama atención para los

2. Estas exigencias clásicas se mantuvieron a lo largo de los siglos y se adaptaron a las culturas (Oración de Maimónides). Así han llegado al siglo XX con las sucesivas Declaraciones de la Asociación Médica Mundial, incorporando situaciones emanadas del progreso médico y de la capacidad de intervención sobre la vida y la salud inherente hoy a la Medicina y a las ciencias, en general.

que, aún siendo pocos tienen necesidades que para ellos son importantes, para los más vulnerables (incluso los no nacidos), y en general para los que tienen menos posibilidades de defender sus intereses. Desde el concepto ético de justicia no se puede olvidar la equidad, que tenga en cuenta las necesidades auténticas en materia de salud con un nivel básico de satisfacción que llegue a todos.

Para el análisis de los casos, la jerarquización de los principios éticos coloca en primer lugar al de Autonomía, en segundo lugar (en ocasiones equiparado a la Autonomía) estaría la Justicia y, en tercer lugar la Beneficencia; los tres son necesarios y de su aplicación en armonía surge la calidad ético-deontológica del acto médico.

La asistencia sanitaria actual, compleja y exigente espera que el médico ante cada uno de sus actos profesionales realice, en primer lugar, un juicio científico, que en cada caso indique lo que estaría acorde con los conocimientos y medios disponibles. En segundo lugar es necesario hacer un juicio médico-legal, valorando cuales son las normas legales aplicables al caso (derechos de los pacientes, secreto o deber de revelarlo, necesidad de autorización judicial para ingreso hospitalario involuntario, etc.), las normas que correspondan deben respetarse. El tercer juicio es el ético-deontológico, en el que es precisa la personalización e individualización del caso. Con este procedimiento, máxime si el acto asistencial encierra algún conflicto, el médico recopila la valoración desde la Beneficencia (lo que desearía para sí mismo, como más favorable), tendrá en cuenta como prioritaria la opinión del paciente, tras informarle adecuadamente (Autonomía), y, en tercer lugar, según las características del caso, tendrá en cuenta la respuesta al mismo desde el principio de Justicia; como hemos dicho, de la armonización de este triple análisis surgirá la respuesta ético-deontológica que complementa a los Juicios clínico y médico-legal.

Lo dicho hasta aquí es aplicable a la relación médico-paciente, en general, cuando el paciente es mayor de edad y mantiene integridad de sus funciones mentales, lo que le permite comprender y decidir por sí mismo.

En el caso de los pacientes menores de edad, o de los que padecen con trastornos mentales, situaciones en las que la capacidad de comprensión y decisión puede ser incompleta o estar afectada cualitativa y/o cuantitativamente, la relación médico-paciente se ve directamente afectada, ya que se quiebra el principio fundamental, el de Autonomía, quedando sólo los de Beneficencia y Justicia para aplicar al caso.

Hemos de considerar que estos pacientes suelen estar representados por quienes tienen la patria potestad (en los menores), o los que tienen la tutela, o responsabilidad legal de cuidados (en los adultos incapaces); estos, representan al paciente, y las decisiones que toman, en nombre de ellos, siguen el

principio de Beneficencia (ponerse en el lugar del paciente y elegir lo que considero más favorable si yo ocupara su lugar); recordemos que este es también, el razonamiento habitual del médico.

En estos casos, con este tipo de pacientes, al tener que prescindir de la Autonomía y guiarnos sólo por la Beneficencia y la Justicia, es fundamental realizar concienzudamente el Juicio clínico, riguroso y objetivo; también el Juicio médico-legal es especialmente importante, porque los menores y las personas que padecen trastornos mentales están protegidos por normas legales, cuyo objetivo es evitar que, al carecer de Autonomía, pueda abusarse de ellas perjudicándolas en su persona o en sus bienes. Son estos los casos que convierten al médico, muchas veces en garante del paciente, en sus derechos y necesidades, por ello, el análisis ético-deontológico debe ser especialmente exigente y el médico asume una gran responsabilidad moral en la toma de decisiones en pacientes que no pueden decidir por sí mismos.

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE EN LOS MENORES DE EDAD

Evolución de los menores de edad y su autonomía

El ser humano nace inmaduro y frágil, necesita cuidados básicos, desde su nacimiento y poco a poco va adquiriendo el conocimiento del entorno y las habilidades que le permiten integrarse e ir decidiendo por sí mismo lo que debe hacer para satisfacer sus necesidades.

El Código civil reconoce la personalidad jurídica de las personas desde el momento del nacimiento,³ cuando ya el recién nacido está completamente separado de la madre. Aunque reconoce que «...*el concebido se tiene por nacido para todos los efectos que le sean favorables*», refiriéndose a los aspectos materiales. La mayoría de edad y la plena capacidad para regir la persona y los propios bienes se reconoce en los 18 años. Esa es también la edad en la que se reconoce la responsabilidad penal.

Los menores nacen bajo la protección de los padres que tienen que velar por ellos, representarlos legalmente y cuidar sus necesidades materiales (alimentos, educación, etc.) y afectivas. La patria potestad es un derecho y un deber, que debe ejercerse siempre en beneficio del menor. Los padres guían al hijo para que su evolución integral como persona, sea la adecuada, comprendiendo progresivamente el entorno, elaborando sus propias opiniones y juicios sobre las personas y lo que les rodea.

3. «Artículo 30 del Código civil. La personalidad se adquiere en el momento del nacimiento con vida, una vez producido el entero desprendimiento del seno materno».

Acorde con esto, la ley reconoce una «capacidad progresiva» del menor en relación a los diferentes aspectos de la vida personal, familiar y social. Así cuando se produce la disolución del matrimonio con hijos, el Código civil⁴ se preocupa de proteger los derechos de los menores, y entre ellos, el «derecho a ser oídos». Aparecen los 12 años como edad, a partir de la cual, el menor conoce sus necesidades afectivas y puede pronunciarse sobre ellas. De nuevo, el Código civil,⁵ al referirse a las relaciones paterno-filiales, y a los conflictos que surgen entre padres separados, respecto a las decisiones sobre los hijos, valora la capacidad del menor de expresarse, en función de su suficiente juicio, y lo da por cierto cuando tiene más de 12 años. En esta línea de reconocimiento progresivo de la capacidad, se considera válido el testamento del menor cuando éste ha cumplido 14 años; La emancipación, como abandono del domicilio familiar se acepta cuando se han cumplido 16 años, así como el matrimonio, aunque en estos casos es necesario el consentimiento de los padres; a los 17 años el menor puede ser testigo en un testamento, en circunstancias especiales.

Llevada esta progresiva capacidad civil a la asistencia sanitaria y a la relación médico-paciente, se reconoce como válido el consentimiento otorgado por el mayor de 16 años, aunque con matices, aspecto que desarrollaremos más adelante.⁶

La Ley 1/1996 de Protección jurídica del menor, contiene el reconocimiento y protección de numerosos derechos de los menores, que se corresponden con deberes para los padres y los poderes públicos, cuando los padres no viven o son privados de la patria potestad. Se les reconoce, entre otros, el derecho al honor, a la intimidad y a la propia imagen, el derecho a la información

4. «Artículo 92.2. El Juez, cuando deba adoptar cualquier medida sobre la custodia, el cuidado y la educación de los hijos menores, velará por el cumplimiento de su derecho a ser oídos... 6... el Juez deberá recabar informe del Ministerio Fiscal, y oír a los menores que tengan suficiente juicio a petición... del propio menor».

5. «Artículo 156. La patria potestad... En caso de desacuerdo cualquiera de los dos cónyuges podrá acudir al Juez, quién, después de oír a ambos y al hijo si tuviere suficiente juicio y, en todo caso, si fuera mayor de doce años, atribuirá sin ulterior recurso la facultad de decidir al padre o a la madre...».

6. Esta progresiva adquisición en el menor, de la Autonomía afecta, directamente, a la relación médico-paciente, y de forma específica al ejercicio de la Pediatría como especialidad, en la que los actos médicos recaen, siempre, en menores de 18 años. Esto obliga al pediatra a conocer la normativa legal aplicable a los menores, así como a adquirir formación ético-deontológica para realizar ante cada caso el análisis adecuado de acuerdo con su papel de garante del paciente, a veces incluso, frente a sus propios padres. Diversos aspectos de estas responsabilidades se exponen en «Derecho sanitario al uso del Pediatra». Enrique Villanueva Cañadas y María Castellano Arroyo, editorial Ergon, Madrid, 2001.

(y a la protección frente a ella), el derecho a la libertad ideológica, conciencia y religión, el derecho a la participación, asociación y reunión, el derecho a la libertad de expresión y el derecho a ser oído.

También el Código penal contempla la edad de las personas, tomando en consideración que en la vulnerabilidad de la víctima influye la menor edad, lo que supone un agravante del delito. Así considera los trece años como la edad por debajo de la cual el abuso o la agresión sexual se agravan en las penas correspondientes.⁷

Centrándonos ya en la relación médico-paciente en los pacientes menores, señalamos que le son aplicables normas generales sobre derechos de los pacientes. La primera de ellas fue la Ley General de Sanidad que, en su artículo 10 enunciaba, de forma sintética, los derechos principales. En la Ley 41/2002 «básica reguladora de la autonomía del paciente, derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica», se desarrolló este artículo 10, ampliándose la normativa con un capítulo sobre la Historia clínica, y con una referencia expresa a las instrucciones previas. En esta ley se hace referencia específica a los menores y a la validez de su consentimiento para las actuaciones médicas. Más específica aún es la normativa contenida en el Convenio Europeo de Bioética.⁸ En éste se establecen los derechos de los menores y personas con trastornos mentales en la asistencia sanitaria, y especialmente ante actuaciones médicas como la investigación y experimentación, los ensayos clínicos, los trasplantes, las pruebas genéticas y su aplicación práctica, u otras que puedan significar un riesgo para los derechos de las personas que carecen de capacidad para expresar su voluntad firmemente.

El criterio al que recurre la normativa legal y deontológica es el consentimiento otorgado «por representación», en cuyo caso, las personas responsables legales de los menores o incapaces son las que reciben la información y toman las decisiones; no obstante, se dice que «*..la persona afectada deberá intervenir, en la medida de lo posible, en el procedimiento de autorización*», y señala

7. «El CAPÍTULO II BIS. DE LOS ABUSOS Y AGRESIONES SEXUALES A MENORES DE TRECE AÑOS, se ha introducido, siguiendo los contenidos del Convenio del Consejo de Europa para la protección de los niños, contra la explotación y el abuso sexual, ratificado por España (BOE nº 274 de 12 de noviembre de 2011).

«Artículo 183 del Código penal. 1. El que realizare actos que atenten contra la indemnidad sexual de un menor de trece años será castigado como responsable de... 4... la pena se pondrá en su mitad superior... Cuando el escaso desarrollo intelectual o físico de la víctima la hubiera colocado en una situación de total indefensión y, en todo caso, cuando sea menor de cuatro años».

8. Este fue ratificado por España, y está en vigor desde el 1 de enero de 2000, se publicó en el BOE como Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997.

que, «...*La opinión del menor será tomada en consideración como un factor que será tanto más determinante en función de su edad y grado de madurez*».

Las normas citadas se han hecho necesarias porque la asistencia sanitaria y, en particular, la relación médico-paciente, tiene que ser respetuosa con un conjunto de derechos acordes con la dignidad de las personas y su derecho a decidir por sí mismas. Así en la Ley 41/2002, se recogen como derechos universales el derecho a la información asistencial y epidemiológica, el derecho a la intimidad, a dar el consentimiento informado y el derecho a hacer un documento de instrucciones previas; y respecto a la historia clínica regula su propio contenido, su archivo y custodia, sus usos y el derecho de acceso a la misma.

La información y todo lo que ésta significa se recoge en el artículo 4º que establece la forma en que se debe dar, y como puede el médico acreditar que ha cumplido con este deber, dejando constancia en la historia clínica; también se especifican los contenidos de la información dirigidos a cumplir el objetivo de que ésta sea la suficiente y necesaria para que se puedan tomar decisiones. Cumplir bien este derecho obliga al médico a «ponerse en lugar del paciente», lo que es especialmente importante cuando se trata de un menor y se debe valorar tanto su edad como su grado de madurez.

Esta circunstancia afecta especialmente al médico pediatra o a otros especialistas cuando atienden a un paciente menor, adaptar la información a su capacidad de comprensión y a sus circunstancias familiares, permitirá a éste participar en el proceso asistencial. El niño se debe sentir protagonista de su vida, también en situación de enfermedad; la información que el médico le dé le hará comprender porqué está en el hospital o se le hacen pruebas que le molestan o duelen; pero sobre todo, se debe sentir acompañado, comprendido, apoyado y querido para que su ánimo le ayude a su recuperación desde un sentimiento de seguridad y de sentirse cuidado y atendido. En estos objetivos colaboran los familiares del menor, pero el médico tiene un papel primordial que, como decíamos antes, significa un esfuerzo añadido a su papel científico.

El mantener informado al menor contribuye a una buena relación médico-paciente; ya hemos señalado que, en ocasiones es equiparable el menor a la persona adulta con limitaciones intelectuales, y la Ley de Autonomía del pa-

9. «Artículo 4.1. El titular del derecho a la información es el paciente. También serán informadas las personas vinculadas a él, por razones familiares o de hecho, en la medida que el paciente lo permita de manera expresa o tácita.

»2. El paciente será informado, incluso en caso de incapacidad, de modo adecuado a sus posibilidades de comprensión, cumpliendo con el deber de informar también a su representante legal.

»3. Cuando el paciente, según el criterio del médico que le asiste, carezca de capacidad para entender la información a causa de su estado físico o psíquico, la información se pondrá en conocimiento de las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho».

ciente, que comentamos, al referirse a personas incapaces señala en el artículo 5¹⁰ que el paciente incapaz será informado de modo adecuado a sus posibilidades de comprensión, lo que también hay que aplicar al paciente menor.

La información, como derecho del paciente se complementa con el consentimiento para que el médico pueda actuar; todo acto médico debe hacerse con consentimiento, habitualmente expresadote forma verbal, pero en determinadas circunstancias, será preciso que quede por escrito.¹¹ Aparte, se deja a criterio del médico los casos en los que considere más prudente hacer el consentimiento por escrito teniendo en cuenta los posibles efectos negativos que pueda tener para el paciente la actuación médica.

El artículo 9¹² se refiere a las ocasiones excepcionales en las que el médico puede actuar sin el consentimiento del paciente, entre éstas están aquellas

10. «Artículo 5... 2. El paciente será informado, incluso en caso de incapacidad, de modo adecuado a sus posibilidades de comprensión, cumpliendo con el deber de informar también a su representante legal.

»3. Cuando el paciente, según el criterio del médico que le asiste, carezca de capacidad para entender la información a causa de su estado físico o psíquico, la información se pondrá en conocimiento de las personas vinculadas a él por razones de familiares o de hecho...».

11. «Artículo 8.1. Toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado, una vez que, recibida la información prevista en el artículo 4 haya valorado las opciones propias del caso.

»2. El consentimiento será verbal por regla general. Sin embargo se prestará por escrito en los casos siguientes: intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente».

12. «Artículo 9. Límites del consentimiento informado y consentimiento por representación.

»... 3. Se otorgará el consentimiento por representación en los siguientes supuestos:

- »a) Cuando el paciente no sea capaz de tomar decisiones, a criterio del médico responsable de la asistencia, o su estado físico o psíquico no le permita hacerse cargo de su situación. Si el paciente carece de representante legal, el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho.
- »b) Cuando el paciente esté incapacitado legalmente.
- »c) Cuando el paciente menor de edad no sea capaz intelectual ni emocionalmente de comprender el alcance de la intervención. En este caso, el consentimiento lo dará el representante legal del menor después de haber escuchado su opinión si tiene doce años cumplidos. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con dieciséis años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión será tenida en cuenta para tomar la decisión correspondiente.

»4. La interrupción voluntaria del embarazo, la práctica de ensayos clínicos y la práctica de técnicas de reproducción humana asistida se rigen por lo establecido con carácter general sobre la mayoría de edad y por las disposiciones especiales de aplicación».

en las que son otras personas las que pueden dar el consentimiento «en representación» del paciente que, por su trastorno mental o por su menor edad, no puede hacerlo por sí mismo.

Respecto a los menores se dice que el consentimiento lo dará su representante legal, pero escuchando antes su opinión, si tiene doce años cumplidos; indicándose que el médico tendrá en cuenta su capacidad intelectual y emocional para comprender. Como ya hemos señalado, esto significa una enorme responsabilidad para el médico, desde la perspectiva legal, pero también ética–deontológica, ya que se lleva al extremo el principio de beneficencia, al encontrarnos ante un paciente que carece de Autonomía, siendo el médico el garante de que ejerza su derecho a decidir hasta donde sea posible, así como garantizar que, cuando sean otros los que deciden por él lo hagan en su claro beneficio

Seguidamente, indica que en los menores emancipados, y en los que han cumplido 16 años no cabe el consentimiento por representación, lo que equivale a decir que PUEDEN DARLO POR SÍ MISMOS. Por tanto, este apartado del artículo 9 reconoce que el mayor de 16 años (menor maduro) tiene capacidad para dar el consentimiento en la relación médico–paciente y su consentimiento tiene validez jurídica.

Esta misma afirmación se recoge en el Código de ética y deontología médica cuando dice en su artículo14 *«1. El menor de 16 años se considera capacitado para tomar decisiones sobre actuaciones asistenciales ordinarias. 2. La opinión del menor de 16 años será tanto más o menos determinante según su edad y grado de madurez; esta valoración supone para el médico una responsabilidad ética. 3. En los casos de actuaciones con grave riesgo para la salud del menor de 16 años, el médico tiene obligación de informar siempre a los padres y obtener su consentimiento. Entre 16 y 18 años los padres serán informados y su opinión será tomada en cuenta. 4. Cuando los representantes legales tomen una decisión que, a criterio del médico, sea contraria a los intereses del representado, el médico solicitará la intervención judicial».*

La redacción de este artículo contiene una mayor personalización del acto médico, comprometiendo más al médico de lo que lo hace la mera redacción legal, como sucede siempre en el análisis ético–deontológico.

Otro aspecto es, si es posible que el menor entre los 16 y los 18 años otorgue un consentimiento válido en todos los casos, y aquí es donde vienen las excepciones a nivel legal. Se deja, así, a criterio del médico los casos de grave riesgo en los que considere conveniente informar a los padres y tener en cuenta su opinión para tomar la decisión correspondiente. Como hemos visto, en el Código de ética y deontología médica se compromete al médico a solicitar la intervención judicial cuando, a su criterio, los padres o

responsables legales tomen decisiones contrarias a los intereses del paciente, y en concreto en los casos de actuaciones con grave riesgo para la salud del menor de 16 años.

Dos excepciones para las que se requiere la mayoría de edad de 18 años son los ensayos clínicos y las técnicas de reproducción asistida. Aquí estaba mencionado también, el aborto, pero quedó fuera al regularse de forma particular como comentaremos más adelante.

No afecta a los menores el tema de las instrucciones previas, ya que sólo puede hacer esta expresión de voluntad «...*la persona mayor de edad, capaz y libre*».

El Convenio Europeo de Bioética se guía por el principio de Beneficencia, teniendo como objeto la protección de las personas incapaces para dar un consentimiento válido; en esta línea dispone que sobre ellas, sólo se pueda realizar una intervención en el caso de que redunde en su beneficio directo. También señala la necesidad de que sea el representante legal del menor y serán las autoridades a las que corresponda o tengan encomendado el cuidado del menor,¹³ quienes reciban la información y firmen el consentimiento. Reitera, como ya hemos señalado que la edad y el grado de madurez es el factor que determina el valor jurídico de su consentimiento; no obstante, su participación en el proceso debe ser lo más completa posible.

Una situación especial es el internamiento en un centro por motivo de salud mental, lo que probablemente lleve aparejado afectación de la capacidad de comprensión del paciente, lo que se agrava si se trata de un menor. Velando por la seguridad del paciente menor, la propia Ley de Enjuiciamiento Civil¹⁴ señala que «*el internamiento de menores se realizará en todo caso en un establecimiento de salud mental adecuado a su edad, previo informe de los servicios de asistencia al menor*».

13. «Artículo 6. Protección de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento.

«2. Cuando según la ley un menor no tenga capacidad para expresar su consentimiento para una intervención, esta solo podrá efectuarse con autorización de su representante, de una autoridad o de una persona o institución designada por la ley.

«La opinión del menor será tomada en consideración como un factor que será tanto más determinante en función de su edad y su grado de madurez».

14. El Código Civil se ocupa de garantizar la seguridad jurídica de las personas que se internan, en contra de su voluntad por razones de salud mental, El artículo 763 de la Ley de Enjuiciamiento Civil dispone el procedimiento para que estos internamientos compulsivos se realicen bajo autorización y supervisión judicial.

SITUACIONES DE CONFLICTO

La práctica médica es a menudo impredecible en lo que son los conflictos asistenciales; en relación con los menores podemos y su capacidad de decidir son importantes:

1. Negativas a recibir tratamiento
2. Medicina y reproducción humana
 - a) Aborto.
 - b) Métodos anticonceptivos

Negativas a recibir tratamiento

Estas se presentan, sobre todo relacionadas con creencias religiosas y la negativa a recibir transfusiones de sangre o hemoderivados.

En los pacientes adultos y con plena salud mental se respeta la autonomía de la persona y su libertad para elegir, incluso hasta la muerte. No sucede así cuando el paciente es un menor de 18 años. En estos casos se fue produciendo la jurisprudencia a propósito de casos concretos, desde finales de los años 80. Así, se ha señalado que los pacientes menores de edad recibirán el tratamiento indicado y necesario para mantener la vida y recuperar la salud, siempre que sea posible. En las situaciones en las que los padres rechazan el tratamiento para el menor, y el propio menor expresa ese rechazo, la jurisprudencia ha señalado que prevalecerá la indicación médica (es el juicio científico) y se administrará el tratamiento.

Ante un conflicto de este tipo, el médico puede solicitar para el menor la protección del Ministerio Fiscal, ya que los fiscales tienen encomendada la protección de los menores e incapaces, desde esta instancia (o directamente) se solicita la autorización judicial para actuar sin consentimiento del paciente, y será entonces cuando el acto médico se hace lícito y legítimo, al tiempo que, desde la deontología médica se protege al paciente haciendo lo más favorable para el menor.

Aborto y minoría de edad

La Ley Orgánica 2/2010 de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo, muy criticada por introducir el concepto de «aborto como un derecho de la mujer», introdujo también, el aborto como prestación a solicitud de la mujer, de forma libre y sin opiniones de terceros, en las primeras 14 semanas. Hasta las 22 semanas la interrupción del embarazo se atenderá a las indicaciones de: Grave riesgo para la vida o salud de la embarazada, o la posibilidad de graves anomalías en el feto. No se con-

templa límite de tiempo en los casos de anomalías fetales incompatibles con la vida o una enfermedad extremadamente grave o incurable.

Esta norma exige consentimiento expreso y por escrito de la mujer embarazada, indicando que en el caso de mujeres de 16 y 17 años el consentimiento les corresponde exclusivamente a las mujeres, aunque un representante legal debe ser informado de la decisión, salvo que la menor alegue que esto le provocaría un conflicto grave. Esta circunstancia deja a la mujer menor la libertad de contar o no con su círculo familiar en esta dolorosa circunstancia. Como hemos dicho antes, la Ley 41/2002 como excepción, a la mayoría de edad asistencial en los 16 años, establecía las TRA, los ensayos clínicos y el aborto, que se excluye a través de esta normativa específica, de la que se ha anunciado por el actual Ministro de Justicia revisión, sin que esta se haya producido.

A nivel práctico, la normativa de interrupción voluntaria del embarazo, contiene dos aspectos positivos: por primera vez se menciona el derecho del profesional a la objeción de conciencia, circunstancia que se explica y matiza de forma precisa en el Código de ética y deontología médica.¹⁵ La segunda es la obligación de que la mujer reciba información completa sobre los aspectos metodológicos empleados en la IVE, y sobre todo, sobre las consecuencias médicas, psicológicas y sociales de la prosecución del embarazo o de la interrupción del mismo; lo que incluiría las ayudas públicas disponibles para embarazadas y cobertura sanitaria del embarazo y parto, derechos laborales y prestaciones públicas vinculados a la maternidad, de tal manera que la decisión de abortar no esté vinculada a una necesidad económica o de apoyo social. Deben transcurrir, al menos tres días desde que recibe la información hasta que se practica la IVE. Esto será importante siempre, pero lo es más cuando la mujer es menor de 18 años, ya que su desprotección y vulnerabilidad será menor, con toda seguridad.

Este deber de información compromete de forma muy importante a los médicos, y los derechos sociales para continuar con el embarazo son obligaciones de todos los ciudadanos ya que aunque se cumplan a través de los poderes públicos, deben ser reclamados cuando no se produzcan.

Métodos anticonceptivos

En este apartado nos preocupa especialmente la píldora anticonceptiva de emergencia (PAE) (Leonorgestrol, 1500 mcg), llamada píldora del día siguiente.

15. En este Código aprobado en julio de 2011 se incluye por primera vez un capítulo sobre objeción de conciencia, estableciendo que esta debe ser personal y no colectiva ni institucional, y aclarando que la objeción se debe justificar y plantearse en acciones directas y necesarias respecto al acto objetado.

te. Desde agosto de 2009, el Ministerio de Sanidad y Política Social decidió su administración considerando «... *que no tiene efectos secundarios ni ningún tipo de contraindicación aunque no se puede hacer un uso abusivo de la misma*. Se expende sin receta médica y sin límite de edad, al considerar que no tiene efectos secundarios y se vende sin receta. A este respecto consideramos,¹⁶ con la Organización Médica Colegial que significa un riesgo de banalizar su empleo y las consecuencias de su dispensación libre y uso indiscriminado. La forma de adquisición no posibilita ningún tipo de registro ni de control del consumo, lo que impide conocer la epidemiología de los efectos y consecuencias de su uso tanto a nivel individual como colectivo. Perjudica la utilización de los servicios sanitarios al alejar de los mismos a la población más joven, y con ello la posibilidad de obtener apoyo, información y, sobre todo, consejo en momentos especiales de su desarrollo y vida de relación. Según una encuesta realizada en Cataluña, su uso es mayor entre las mujeres de 16 a 19 años (35%).

Sería necesario un control en su dispensación a través de la prescripción, que permitiera, sobre todo en las mujeres menores, incluso de 16 años, la valoración profesional para intervención educativa en métodos alternativos. Debería quedar constancia escrita en la historia clínica al igual que cuando se atiende otra demanda, se toma otra decisión o se prescribe otro medicamento.

Puesto que no se tiene la certeza de que esté exenta de riesgos, y no es una buena estrategia de salud pública, es importante valorar la madurez de la menor y el consentimiento informado que otorgue a su dispensación, lo que, al menos garantiza que ha recibido una información básica sobre el medicamento que ingiere.

Atendiendo a la Ley 41/2002, el consentimiento de los menores en las edades comprendidas entre los 16 y 18 años es válido para la asistencia sanitaria habitual (con las excepciones de los ensayos clínicos, donación de órganos y técnicas de reproducción asistida).

De aquí se podría deducir que el consentimiento de los menores de 16 años no es válido, sin embargo, la ley mencionada y el Convenio Europeo de Bioética dicen que, en la actuación médica, la opinión del menor será tanto más determinante atendiendo a su edad cronológica y su grado de madurez. Por ello, consideramos que, ante una menor que solicita la píldora anticonceptiva, es deber del médico proporcionarle información comprensible, adecuada y útil para que comprenda los riesgos de su uso reiterado.

16. Lo dicho aquí procede del capítulo sobre Cuestiones éticas al comienzo de la vida. M^a Castellano Arroyo y Luís Ciprés. Master de Bioética dirigido por el doctor Rogelio Altisent y promovido por Consejo General de Colegios Médicos OMC). 2012.

Al margen de la validez jurídica del consentimiento, será una garantía para el médico que quede constancia escrita de que ha cumplido su deber de información y de que la menor que ha consultado, se ha responsabilizado con su consentimiento de haber comprendido la información. Lo anterior no sería adecuado en menores de 13 años, ya que la relación sexual sería un delito, atendiendo a lo ya comentado respecto al Código penal, que considera, que mantener relaciones sexuales con una menor de 13 años, aunque haya sido con su consentimiento, debido a su falta de madurez, es siempre un delito contra la libertad e indemnidad sexual. Según esto, jurídicamente, está reconocido que las menores de 13 años no dan un consentimiento válido y su solicitud de prescripción médica necesitaría de respaldo de sus padres o responsables legales.

La PAE supone para los médicos una oportunidad de información sanitaria. En los casos en los que la mujer que solicita la prestación sea menor de edad y más aún cuando se trata de demandas repetitivas, es una excelente ocasión para intervenir desde el punto de vista sanitario y educacional sobre la menor.

A modo de conclusión, merece destacarse la responsabilidad ético-deontológica que se añade a los profesionales sanitarios y, especialmente a los médicos cuando asisten a un menor. A estos se les reconoce autonomía y validez de su consentimiento cuando ya han cumplido 16 años, sin embargo, en los menores entre 12 y 16 años, el médico procurará que participen activamente en su proceso asistencial, disfrutando de la información adecuada a su edad y grado de madurez. Entre los 16 y 18 años, habrá casos de riesgo grave, en los que la prudencia aconseje informar a los padres y tener en cuenta su opinión, junto a la del propio paciente.

Especialmente difícil puede ser la actitud ante situaciones de negativas a recibir tratamiento, o ante cuestiones relacionadas con la concepción, el embarazo, etc.

Todo ello apoya el deber y el derecho del médico de hacer, ante el paciente menor, un juicio ético-deontológico con el que personalice e individualice el caso, actuando siempre con respeto a la dignidad del paciente, a su intimidad, a su seguridad y teniendo en cuenta lo que le sea más favorable.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

Exma. D^a María Castellano,
Exmos. e Ilmos. Srs/as Académicos,
señoras y señores,
queridos amigos:

Decía George Burns que «el secreto de un buen discurso es tener un buen comienzo y un buen final, y luego tratar que ambos estén lo más cerca posible». Esto voy a intentar.

La Sesión solemne de esta tarde –como era de esperar– ha tenido un excelente nivel científico ya que la conferenciante aseguraba de antemano su éxito y poder de convocatoria. La Dra. Castellano, Académica Honoraria de nuestra Corporación es muy querida y respetada por todos nosotros. Ha sido un miembro numerario muy importante de esta Real Academia y su recuerdo es permanente. Su discurso de recepción en el año 1988 sobre «El devenir histórico y proyección futura de la Toxicología médica» es un texto de consulta obligada para los especialistas en este campo.

Hoy nos ha presentado otra conferencia de gran altura titulada, como todos Vds. ya conocen «El menor de edad y la relación médico-paciente». Como pediatra la he seguido con gran interés. Como es de todos sabido «La Pediatría es la Medicina Integral del período evolutivo de la existencia humana que abarca desde la concepción hasta el final de la adolescencia y, por ello le incumben los cuidados del niño sano, la asistencia del niño enfermo y la atención del menor en su interrelación individual y comunitaria con el medio físico y humano en el que se desarrolla». El niño o niña presentan como pacientes unas características diferenciales que imprimen una forma especial en la relación médico/paciente, como brillantemente ha expuesto la doctora María Castellano esta tarde. Las situaciones conflictivas que ha citado como ejemplos, a propósito de la Ley del menor y el aborto de adolescentes, la donación de órganos, o el niño con cáncer, son particularmente sensibles en la medicina actual.

Debe recordarse que adaptar modos de comunicación con los pacientes infantiles no significa darles menor información, especialmente durante las eta-

pas de escolar y adolescente, sino darla del modo adecuado. La información en sí misma no es dañina, sino el modo de trasmitirla; sus implicaciones son esenciales para el éxito terapéutico; es, por tanto irrenunciable en esta relación médico-paciente.

Los padres o tutores, hasta ahora, otorgan el consentimiento informado por sustitución a los menores de 16 años, sin embargo el menor entre los 12 y 16 años tiene derecho a ser oído. Esta nueva concepción de las personas menores de edad como sujetos activos, participativos y dotados de cierto grado de autonomía para la toma de decisiones relativas con su salud, plantean un reto jurídico que ha descrito de forma magistral, en mi opinión, la Dra. Castellano.

Querida María enhorabuena y mil gracias por esta visita a esta, tu Real Academia de Medicina de Zaragoza a la que perteneces con todo derecho. Se levanta la sesión.

