



INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES  
DE LA  
REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS  
Y  
COMUNICACIONES



ZARAGOZA  
31 DE DICIEMBRE DE 2014  
Vol. CIV





INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES  
DE LA  
REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS  
Y  
COMUNICACIONES



ZARAGOZA  
31 DE DICIEMBRE DE 2014  
Vol. CIV

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. CIV  
Depósito Legal: Z-1763-2015

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina  
Plaza Basilio Paraíso, 4 – 50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Navarro & Navarro Impresores.  
Corona de Aragón 28, local – 50009 Zaragoza

# ÍNDICE

|  |     |
|--|-----|
| Solemne Sesión Inaugural el día 16 de enero de 2014: <i>Cirugía de la Catarata. De la reclinación al láser</i> , por el Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós . . . . .   | 9   |
| Sesión científica el día 6 de febrero de 2014: <i>La integración científica de la Psiquiatría en la medicina contemporánea: Psiconeuroendocrinoinmunología y otras áreas</i> , por el Dr. D. Carlos Mur de Viu Bernad. Presentado por el Ilmo. Sr. D. José María Civeira Murillo . . . | 11  |
| Sesión científica el día 20 de febrero de 2014: <i>Ácido Acetil-Salicílico: Riesgos y beneficios de un fármaco centenario plenamente actual</i> , por el Prof. Dr. D. Ángel Lanas Arbeloa. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero. . . . .                            | 33  |
| Sesión científica el día 6 de marzo de 2014: <i>MTBVAC, en el camino hacia una nueva vacuna contra la tuberculosis</i> , por el Prof. Dr. D. Carlos Martín Montañés. Presentado por el Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus . . . .  | 39  |
| Sesión científica el día 20 de marzo de 2014: <i>Variabilidad genética humana y respuesta a fármacos</i> , por el Prof. Dr. D. Ángel Carracedo Álvarez. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes . . . . .  | 51  |
| Sesión científica del día 3 de abril de 2014: <i>Predicción, prevención y atención al parto pretérmino</i> , por el Prof. Dr. D. Ernesto Fabre González. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Heraclio Martínez Hernández . . . . .  | 59  |
| Sesión científica del día 10 de abril de 2014: <i>El lado oscuro del genoma</i> , por el Dr. D. Pedro Medina Vico. Salutación por el Ilmo. Sr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes . . . . .   | 81  |
| Sesión científica del día 8 de mayo de 2014: <i>Excelencia académica en radiología y medicina física</i> , por el Ilmo. Sr. D. Jorge Teijeiro Vidal. Salutación por el Ilmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio . . . . .  | 111 |
| Solemne Sesión Necrológica del día 29 de mayo de 2014 en memoria del Académico Numerario Excmo. Sr. D. Narciso L. Murillo Ferrol, intervienen: Ilmo. Sr. D. José Antonio Bascuas Asta, Ilmo. Sr. D. Heraclio Martínez Hernández y Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado. . . . .   | 117 |

|   |     |
|---|-----|
| Sesión científica del día 5 de junio de 2014: <i>Medicina y Derecho de daños</i> , por la Excm. Sra. D <sup>a</sup> Dolores Serrat Moré . . . . .   | 141 |
| Solemne Sesión de Recepción el día 2 de octubre de 2014 del Académico Electo Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Sarasa Barrio: <i>Anatomía de la enfermedad de Alzheimer</i> Discurso de contestación a cargo del Ilmo. Sr. D. Arturo Vera Gil . . . . .   | 159 |
| Sesión científica del día 16 de octubre de 2014: <i>Más allá de la piel. Las porfirias: de ayer a hoy</i> . Por el Ilmo. Sr. D. José Mascaró Ballester. Salutación por el Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado. . . . .  | 161 |
| Solemne Sesión de Recepción el día 30 de octubre de 2014 del Académico Electo Ilmo. Sr. Dr. D. Javier Martínez Ubieto: <i>Ciencia y arte de la anestesia. Los nuevos retos del anestesiólogo del siglo XXI</i> . Discurso de contestación a cargo del Ilmo. Sr. D. Heraclio Martínez Hernández. . . . . | 185 |
| Solemne Sesión de apertura del curso de las Academias de Aragón del día 5 de noviembre de 2014: <i>Acerca de las verdades oficiales del Derecho: el caso de las verdades fiduciarias</i> , por el Excmo. Sr. D. Agustín Luna Serrano . . . . .  | 187 |
| Sesión científica conjunta del día 6 de noviembre de 2014: <i>Influencia de los trastornos visuales en la pintura</i> , por el Dr. D. Francisco Javier Ascaso Puyuelo y el Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós . . . . .   | 189 |
| Solemne Sesión de Recepción el día 20 de noviembre de 2014 del Académico Electo Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Pié Juste: <i>Síndrome Cornelia de Lange: Investigación en tránsito</i> . Discurso de contestación a cargo del Ilmo. Sr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes. . . . .                                   | 191 |
| Sesión científica extraordinaria del día 25 de noviembre de 2014: <i>Ebola: situación actual y riesgo de transmisión</i> , por el Dr. D. Fernando Simón Soria. Presentado por el Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus . . . . .   | 193 |
| Sesión de Clausura del Curso 2014 del día 4 de diciembre de 2014: <i>La investigación biomédica en la era genómica</i> , por el Excmo. Sr. D. Carlos López Otín. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero . . . . .  | 209 |
| Premio Analiza & Montpellier laboratorio 2014. Tesis Doctoral: <i>Estudio de la Biomecánica Corneal</i> . Por la Dra. D <sup>a</sup> . M <sup>a</sup> Ángeles del Buey Sayas. . . . .   | 215 |

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 2014



SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL  
DEL DÍA 16 DE ENERO DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

CIRUGÍA DE LA CATARATA.  
DE LA RECLINACIÓN AL LÁSER

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

\*Publicado en tomo aparte.



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 6 DE FEBRERO DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

LA INTEGRACIÓN CIENTÍFICA  
DE LA PSIQUIATRÍA EN LA  
MEDICINA CONTEMPORÁNEA:  
PSICONEUROENDOCRINOINMUNOLOGÍA  
Y OTRAS ÁREAS

POR EL  
DR. D. CARLOS MUR DE VIU BERNAD  
MÉDICO ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA.  
DIRECTOR GERENTE DEL HOSPITAL INSTITUTO PSIQUIÁTRICO  
SSM "JOSÉ GERMAIN" DE LEGANÉS (MADRID).

PRESENTADO POR EL  
ILMO. SR. D. JOSÉ MARÍA CIVEIRA MURILLO  
ACADÉMICO NUMERARIO



Excelentísimo Sr. Presidente,  
Dignísimas Autoridades,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos,  
Señoras y Señores:

La medicina del siglo XXI pone de manifiesto la mejora progresiva de la salud, de la población, con una excepción. Los jóvenes cada vez sufren más enfermedad mental, más grave y más invalidante. La exposición a tóxicos, los hábitos de vida no saludables, los accidentes y el estrés subyacen a estos datos. Es exagerada la desproporción entre riesgo de enfermedad mental y resto de enfermedades de sistemas y aparatos del organismo humano. Del reciente informe de JAMA, sobre 291 enfermedades en 20 grupos de edad en 187 países destaca que el 7.4% de todas las incapacidades laborales en general, en los habitantes del planeta sean por enfermedades psiquiátricas; pero llegan al 16 % en los mas jóvenes a nivel mundial. Las medidas del deterioro de la calidad de vida son incontestables.

Tomando en consideración el numero años de vida perdidos ligados a la enfermedad la cifra sube a 22.9% y 34%.

El siglo XX fue revolucionario en la psiquiatría como especialidad médica. Las inversiones en investigación culminaron con la descripción del genoma humano y la década del cerebro, en el marco de las neurociencias y los nuevos instrumentos terapéuticos. Entre 1962 y 2013, hemos enriquecido las clasificaciones internacionales de 110 a 360 entidades nomológicas psiquiátricas con tratamiento.

Pero la causalidad sigue siendo una incógnita y la patogenia es el pan nuestro de cada día en la creciente y compleja investigación psiquiátrica en todos los países del mundo, con todo tipo de investigaciones bio-psico-sociales.

Desvelar el genoma humano funcional, justifica la genialidad de los fenómenos mentales superiores y la potencialidad del ser humano, que año tras año da pasos en el proceloso camino de la cura de la enfermedad psiquiátrica.

Esta Academia sensible a su vocación de servicio a la Sociedad Aragonesa, abre su tribuna a un hombre brillante.

El Dr. CARLOS MUR DE VIU BERNAD ha sabido utilizar los talentos que la vida a puesto a su alcance para abrir caminos nuevos y empujar en el proyecto de la ciencia.

Conocer su biografía y su trayectoria formativa, nos lleva de la mano hacia una cosecha de frutos, de progresiva complejidad que enorgullece a los que le conocemos y refleja de manera notoria, un ejemplo de camino a recorrer y tarea a realizar.

Podría considerarse una osadía, resumir 150 años de psiquiatría en esta ponencia que nos presenta, sino escondiera la audacia y el acierto de un reflejo vivido de su formación, sus publicaciones, sus preocupaciones y su rigor en el trabajo como psiquiatra al servicio de los enfermos.

Solo de esta manera podremos valorar la singularidad de su aportación sobre

“La integración científica de la psiquiatría en la medicina contemporánea: Psico neuro endocrino inmunología y otras áreas”

Que es una visión global, concisa y atrevida que pretende aunar múltiples fuentes de información para generar hipótesis, potenciar la interdisciplinariedad del mundo de la neurociencia, y que interpelará a nuestros académicos, en su forma, en su fondo y en algo en lo que quiero llamar su atención como es el trasfondo.

Nos va a hablar un compañero médico, en un momento personal de producción intelectual, que puede elegir profesionalmente, que es generador de opinión, que se atreve a trabajar en la arena de la gestión de servicios Sanitarios, y que es depósito de confianza de muchos, y de esperanza y expectativa de todos.

Leer la historia académica y científica del Dr. Carlos Mur puede despertar sentimientos de paradoja, de resistencia ante la adversidad, de motor de alta potencia y de muchas cosas mas, de entre las cuales yo quiero resaltar su audacia, su atrevimiento y su continuidad aunando campos muy diversos, pero que le imprimen un sello de buen psiquiatra.

Su año de nacimiento coincide con la escisión de la sociedad Española de Psiquiatría de su otrora antagónica sociedad Española de Neuropsiquiatría.

Obtiene el grado de licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza en la entrada del tercer milenio

Realiza su especialización en psiquiatría en Madrid, en el hospital doce de octubre.

Tras finalizar los cursos de doctorado en la universidad Complutense, y de la mano de un ilustre psiquiatra, filósofo, hombre inquieto y complejo como el Profesor Filiberto Fuentenebro, obtiene el Grado de Doctor en neurociencias estudiando el tratamiento de las paranoias definidas por Bleuler, que es un conjunto de enfermedades de extremada complejidad e interés.

Su quehacer sobresaliente le lleva a cruzar el Atlántico y saborear si un español en Nueva York puede extraer la ciencia sustentada por las Jews Charities, y adaptarla al ortodoxo devenir del enfermo de cualquier filiación y condición. Su fellowship entre 2005 y 2006 en el Hospital Monte Sinaí en el servicio de ínter consulta psiquiátrica y medicina de enlace, explica el título de su conferencia, Desde el principio como buen psiquiatra nos presenta la bandera la especialidad integrada en la medicina: como debe ser.

De esta época destaco dos de sus aportaciones científicas con sus mentores norteamericanos

“Calidad de vida post trasplante hepático en pacientes con antecedentes psiquiátricos”. Director: Dr. Martin Drooker y Dra. Seema Quraishi.

“Estudio de las interacciones del tratamiento antirretroviral con los nuevos antidepresivos en pacientes VIH en estadio C1-C2: perspectiva bioética”. Director: Dr. Mary Ann Cohen,

Como no podía ser de otra manera el estudio de las relaciones entre la enfermedad y la mente le lleva al ámbito de la psicoterapia. En 2008 obtiene el Diploma de Formación Superior en Psicoterapia y Psicosomática del Estrés. Título propio de la Universidad Autónoma de Madrid.

Al volver a España se incorpora al equipo del Prof. González de Rivera en la Fundación Jiménez Díaz y empieza su periplo como profesor Profesor Asociado Médico. Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Que en los últimos años continuará como Profesor Asociado. Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias Sociales. Universidad Europea de Madrid.

Ha trabajado en otros hospitales españoles como Médico Adjunto, destaco en el Servicio de Psiquiatría. Hospital Donostia de San Sebastián

Pero su conferencia va a despertar paradojas y reflexiones multiformes.

Voy a intentar explicar porqué y adelantar algunas claves para comprender y seguir sus razonamientos y su procesamiento de la información psiquiátrica.

El año 2008 obtiene el Diploma de Experto en Gestión de Recursos Sanitarios en Salud Mental. EADA. Barcelona. ¿Es esto una huida de la Clínica?, ¿Es una exigencia del guión? ¿Es el itinerario biográfico por el que su inquietud intelectual debería pasar?... Pero hay más en 2011 completa el Programa de Alta Dirección de Instituciones Sanitarias. IESE. Madrid. Y en 2012 Healthcare Management International Program. IESE.

Yo creo que hizo bien y voy a presentar algunos datos más que lo demuestran:

En el año 2009, como buen psiquiatra no puede resistir la tentación de servir a los enfermos y se incorpora como Coordinador Asistencial. Oficina Regional de Salud Mental. Consejería de Sanidad. Madrid. Yo le puedo asegurar que esto es un ejemplo de solidaridad, servicio y disciplina intelectual, conociendo la trayectoria del Dr. Carlos Mur. Y desde mi punto de vista llegó lo inevitable, que espero no secuestre su creatividad y le abra caminos para volver a la Clínica y seguir con su trayectoria de psiquiatra brillante. Como les decía desde mi humilde opinión crítica dedicarse a la gestión Sanitaria no debería ser obstáculo para seguir siendo médico y yo confío que esta posición laboral sea un breve periodo profesional.

Debo señalar s que mi referencia crítica a lo inevitable es su actual posición laboral como Director Gerente. Hospital I. Psiquiátrico SSM “José Germain” Leganés (Madrid) y Desde septiembre de 2013, compaginado con la dirección científica de la estrategia en Salud Mental del SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

De sus 23 publicaciones destaco el libro sobre resiliencia, y sus múltiples aplicaciones en toda la medicina, como enfrentamiento al estrés y potenciador de las capacidades individuales de cada persona que refleja su formación técnica, humanística y antropológica.

- “La transculturalidad en la psiquiatría de enlace”.
- Efficacy of the combination of amisulpride and quetiapine in the treatment of highly-refractory schizophrenia”.
- “Combination of new antipsychotics in the treatment- resistant schizophrenic. Approaches to the concept of polypharmacy”.
- Plan Estratégico de Salud Mental 2010- 2014 de la Comunidad de Madrid.

Además tiene el título de Máster en Psicoterapia Integradora. Universidad de Alcalá. Y Master en Psiquiatría Legal y Forense. Universidad Complutense de Madrid. SEPL.

Es miembro de las siguientes sociedades y asociaciones:

- SEP: Sociedad Española de Psiquiatría
- SEMP: Sociedad Española de Medicina Psicosomática
- SEPS: Sociedad Española de Patología del Sueño
- AEPD: Asociación Española de Patología Dual
- APA: American Psychiatric Association. International Member.
- APM: American Academy of Psychosomatic Medicine.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

- SEDISA: Sociedad Española de Directivos de Salud
- Greenpeace, WWF-Adena, ACNUR, ANESVAD, Hermandad Santo Refugio

Cedo la palabra a un aragonés brillante, que podría dirigirse a nosotros como Carlos I en Inglés, en francés, en alemán o... pero que como nuestro Egregio Emperador va a utilizar el Español como lengua inteligente en la que los sabios pueden encauzar sus ideas y discutir las soluciones a los problemas que plantea la vida.

En nuestro caso como médicos esta aportación del Dr. Mur despertará muchas inquietudes.



**“LA INTEGRACIÓN CIENTÍFICA DE LA  
PSIQUIATRÍA EN LA MEDICINA CONTEMPORÁNEA:  
PSICONEUROENDOCRINOINMUNOLOGÍA Y OTRAS ÁREAS”**

Excelentísimo Sr. Presidente,  
Dignísimas Autoridades,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Sres. Académicos,  
Señoras y Señores:

Es para mí un enorme honor poder dirigirme a ustedes en esta Real Academia de Medicina, ante muchos de mis maestros y de tantas personas determinantes en la formación y evolución profesional de tantos compañeros en nuestra querida tierra aragonesa, la cual ha aportado a la Medicina universal muchos y prolíficos genios. En la actualidad, dentro de las Ciencias Médicas, la neurociencia moderna ocupa un espacio destacado, pero no siempre fue así.

En tiempos pretéritos, la disciplina de Psiquiatría era considerada como un conjunto de actos diagnósticos y terapéuticos más propios de chamanes y demiurgos que de un médico especialista. Y ello, a pesar de ser una especialidad fuertemente vinculada con la Neurología, y cuyo sustrato de conocimiento fuese igualmente la más excelsa y compleja maquinaria de la Naturaleza: el cerebro humano.

En la actualidad, la integración de la Psiquiatría con otras especialidades médicas no está exenta de una cierta nebulosa de incertidumbres. Entre ambos mundos antaño separados, se ha situado tradicionalmente la medicina psicosomática. La Medicina actual toma conciencia de que la consideración de la enfermedad y su tratamiento no pueden realizarse eficazmente si se prescinde de los aspectos psicológicos o psiquiátricos. Como sabemos, la Psiquiatría de Enlace ocupa esa posición de *punto* entre la Medicina y la Psiquiatría. Dicha subespecialidad nos obliga a los médicos psiquiatras a tener unos conocimientos cada día más amplios en campos como las interacciones farmacológicas en pacientes con alteraciones en la eliminación renal, nos fuerza a familiarizarnos con contextos específicos como UCIs, Unidades Coronarias, etc. En cualquier caso, la Psiquiatría de Enlace fomenta una asistencia holística al paciente, permitiendo la integración completa de la Psiquiatría con el resto de

especialidades de la Medicina actual. Y, entre otras cosas, unidades avanzadas de Interconsulta y Psiquiatría de Enlace han permitido una recuperación más temprana de pacientes complejos... Reduciendo su estancia media y, en términos de gestión hospitalaria, reduciendo costos e incrementando eficacia y eficiencia. Un ejemplo ya clásico es que, en los pacientes que serán sometidos a cirugía, demuestran que la capacidad de expresar los sentimientos de ansiedad y depresión está asociada a una menor morbilidad perioperatoria y a una menor mortalidad.

O bien los casos de pacientes sometidos a diálisis con problemas para integrar, psicológica y conductualmente, la necesidad simultánea de dependencia y de autonomía. Por no mencionar la enorme prevalencia del delirium, desorientación y reacciones de adaptación en las UCIs quirúrgicas. Asimismo, es frecuente que algunos pacientes diabéticos muestren problemas de adhesión a su tratamiento, con fluctuaciones en sus cifras de glucemia. Capítulo aparte merecerían los trastornos somatomorfos, en los cuales los factores psicológicos y sociales son preponderantes en la generación y mantenimiento de síntomas como el prurito, la disnea o la cefalea.

A lo largo de la llamada “década del cerebro”, el desciframiento de nuestro código genético y el desarrollo de la neuroimagen han llevado a la Psiquiatría a otra dimensión. La epigenética es un nuevo concepto que sugiere otra fisiopatología de muchas enfermedades, y un enfoque distinto para la prevención y el tratamiento de diversos trastornos psicosomáticos. La epigenética sugiere que existe una regulación de la expresión génica a través de los mecanismos moleculares (metilación del ADN, modificación de histonas y microRNA dis-regulación) en respuesta a los estímulos ambientales, fármacos, y productos químicos y qué epigenomas residen en la interfaz entre el genoma y el medio ambiente. Este campo está todavía en desarrollo, pero ha añadido nueva dimensión a nuestra comprensión de la comorbilidad en la medicina psicosomática. Con este desarrollo, subsiguientemente, diversas teorías han ganado fuerza y difusión en los últimos años, llevando la integración de la Psiquiatría en la Medicina a un nivel mucho más totalizador que la Psiquiatría de Enlace tradicional, y desterrando definitivamente la caduca dualidad “psique-soma” de la Grecia clásica.

De entre ellas, destaca la **Psiconeuroinmunoendocrinología** (PNIE), la cual comprende el estudio de la relación de los mecanismos regulatorios y de control del organismo. La comunicación entre sus componentes es determinada por diferentes tipos de señalización molecular, conformando así distintos subsistemas en permanente interrelación. Clásicamente tenemos un subsistema psíquico-neurológico dado por los neurotransmisores, neuromediadores y neuromoduladores; otro inmunológico, dado por las interleuquinas e inmunomediadores; y otro endocrinológico, dado por las hormonas y péptidos. Pero

hoy sabemos que cada uno de los componentes que forman la PNIE es capaz de interrelacionarse con otro o bien actuar sobre sí mismo.

Es decir, ningún mensajero es propio de un sistema, sino que todos son “vehículos de información”. Los sistemas de comunicaciones entre las distintas partes del organismo deben funcionar armónicamente y en permanente interconexión con el medio en que se desarrollan.

## **NEUROANATOMÍA Y NEUROFISIOLOGÍA**

El sistema PNIE está constituido por distintos subsistemas con bases anatómicas y funcionales propias e interrelacionadas.

### **I. Psicológico**

Este nivel se encuentra expresado fundamentalmente por los circuitos límbico, paralímbico y pineal. Recordemos que estas estructuras son las encargadas de la exteriorización de las conductas ante el procesamiento de las emociones.

1) *Circuito Límbico*: es el circuito de lo vital, de lo propioceptivo, de lo primigenio, de lo visceral y de lo ancestral; estando compuesto de varios centros fundamentales:

- 1.1. Hipocampo: responsable de las memorias propias y de las memorias genéticas o instintos. Es el lugar de mayor interacción PNIE, con receptores para esteroides y otras sustancias, dependiendo de esta estructura la modulación de varios ejes gonadales (principalmente en el stress homeostático y en el distress). Su alteración fisiológica y su reducción anatómica se observa en enfermedades que cursan con hipercortisolemia (depresión endógena, distress o stress crónico) o hipocortisolemia (depresión atípica, Síndrome de fatiga crónica, síndrome de estrés post-traumático)
- 1.2. Amígdala: responsable de la autopreservación y de las vivencias de familiaridad, procesador del disparo conductual en respuesta a amenazas. Sus centros mediobasales son más antiguos y conectan con el resto del sistema límbico, los corticolaterales son más nuevos y conectan con el telencéfalo.
- 1.3. Septum: responsable de la preservación de la especie (los mecanismos de moderación septohipocampales son fundamentales en la génesis de la ansiedad).

- 1.4. Comisura anterior: responsable de la conexión de fibras blancas límbicas de ambos hemisferios. Es al sistema límbico lo que el cuerpo caloso es al telencéfalo. Ambos presentan más fibras de asociación en cerebros femeninos que masculinos.
- 1.5. Ganglios basales límbicos: accumbens y fundus striati, encargados de darle estabilidad a las conductas instintivas. El estriado ventral es psiquiátrico, describiéndose alteraciones funcionales en desordenes afectivos y psicosis.

Este sistema nos conecta con lo más primitivo, lo más arcaico o ancestral de nuestras emociones y conductas. Permite la vinculación de cada persona consigo mismo.

2) *Circuito Paralímbico*: es el circuito de lo valorativo, del jerarquizar y está compuesto por:

- 2.1. Cortezas tempobasolateropolar y entorrinal: conectan lo sensorial con lo protopático y lo emocional. Dan sentimiento a las sensaciones. En las alteraciones del neurodesarrollo, descritas en la génesis de las psicosis, se describen errores en la migración en las capas basales con falta de maduración de sus células.
- 2.2. Corteza orbitaria: sede del “yo social”. Actúa como la corteza de la “censura”, evitando actos pulsionales en aras de un bien común, es una de las cortezas que más nos diferencias de nuestros primos primates. Su disfunción está descrita en psicópatas impulsivos y su hiperactividad en melancólicos inhibidos graves.
- 2.3. Corteza prefrontal: cumple una función cognitiva y de intelectualización de las vivencias. Es la corteza del razonamiento y sus connatos emocionales, disminuyendo su función en los estados de deterioro cognitivo. Su componente dorsolateral es responsable de la función ejecutiva, que se pierde en las psicosis y en las enfermedades mentales crónicas.
- 2.4. Cortezas asociativas: vinculan los centros sensoriales primarios que reciben la señal sensorial con el reconocimiento y el procesamiento de la misma.
- 2.5. Cerebelo: considerado un adaptador conductual, que regula el tono de respuesta fina del equilibrio motor, sensorial y conductual. Este órgano del SNC estuvo “mudo” (o mejor dicho, nosotros fuimos sordos a él) durante mucho tiempo, en que solo lo vinculábamos al movimiento motor. Hoy sabemos que alteraciones funcionales en su conexión con circuitos

fronto-talámicos forman parte de la etiopatogenia de varias psicosis de aparición temprana.

Así, este sistema paralímbico, filo y ontogenéticamente más nuevo que el límbico, nos permite relacionarnos con los otros, con los congéneres.

3) *Circuito Pineal*: es el responsable de la traducción de las señales lumínicas en químicas, permitiendo la sincronización de los ritmos biológicos endógenos (ritmos circadianos), con los ritmos externos. Iniciándose en las células ganglionares retinales, se integra en el núcleo supraquiasmático hipotalámico (nuestro marcapasos endógeno) y termina en la glándula pineal. Esta produce al menos veinte sustancias diferentes que actúan como sincronizadores de distintos ritmos biológicos. Entre las más importantes podemos mencionar a la melatonina, la arginina, la vasopresina y el factor inhibidor de la secreción de gonadotrofinas (GIF). El sistema permitirá la sincronización de los ritmos internos hipotalámicos con los ritmos exógenos dados por los llamados *zeitgebers* o dadores de tiempo como el ciclo luz-oscuridad, la disponibilidad de alimento y la estacionalidad, entre otros.

Así este sistema nos permite vincularnos con el mundo que nos rodea y preveer y anticipar probables cambios en el medio ambiente.

## **II. Neurológico**

Se expresa por el SNC y SNP, fundamentalmente mediante neurotransmisores y neuroreguladores. Los neuroreguladores se encuentran en mayor número que los neurotransmisores e incluyen, entre otros a los péptidos hipotalámicos, enterohormonas y citoquinas.

Recordemos que las células de la glía son fundamentales como componente del SNC y que se encarga de funciones de crecimiento, de soporte, de conducción, de producción de factores de crecimiento neurales y de neuroplasticidad.

Los sistemas de neurotransmisión y los sistemas de conducción de señales del SNC son esenciales para explicar la mayor parte de los trastornos psiquiátricos, en especial el de la dopamina, serotonina, glutamato, noradrenalina, acetilcolina y GABA

## **III. Endocrinológico**

El Hipotálamo, como principal estructura neuroendocrina está conformado por la región cerebral que rodea el sector inferior del tercer ventrículo, extendiéndose desde el quiasma óptico a los cuerpos mamilares. Se encuentra conectado entre sí, con el neocórtex, con las otras áreas cerebrales y con el sistema inmune.

Produce factores peptídicos o glucopeptídicos uni o multifuncionales que regulan en forma inhibitoria o estimuladora la liberación de hormonas hipofisarias, las que a su vez regulan a las hormonas periféricas. De esta forma, se vinculan y regulan las conductas efectoras (endocrinas) con los estímulos viscerales y/o emocionales. La alteración del eje cortico-límbico-hipotálamo-hipófiso-periféricos interviene en la génesis de muchas de las principales enfermedades psiquiátricas.

#### **IV. Inmunológico**

El sistema inmune posee como principal función la discriminación entre lo propio y lo ajeno. Comparte esta función con el SNC además de ser los dos únicos sistemas del organismo con capacidad de memoria y de aprendizaje. Ambos tienen regulación por maduración y apoptosis, es decir, comparten características afines, no habituales para otros sistemas (ej: una célula parietal gástrica no discrimina si el ácido lo produjo su medio o proviene de un alimento, el SNC si diferencia lo propio y el sistema inmune tampoco debiera cometer dos veces el mismo error salvo en las enfermedades autoinmunes...). Sus células efectoras se dividen en distintos tipos de subpoblaciones de linfocitos según sus CD o clusters de diferenciación, los grupos de anticuerpos monoclonales que son marcadores de maduración o activación linfocitaria.

Son fundamentales en el sistema inmune los procesos de comunicación mediados por sustancias llamadas citoquinas. Dentro de las citoquinas están las linfoquinas con actividad predominantemente linfocitaria y dentro de estas las interleuquinas, las cuales:

- Son unidades de información producidas en una célula de diferentes tipos celulares que ejercen su acción sobre otras células de la misma o de diferente estirpe. (pleiotrofismo).
- Son inmunotransmisores que vehiculizan información en el sistema PNIE.
- Componen sistemas de regulación autocrina, paracrina y endocrina.
- Sus funciones son la resultante de las acciones sumadas, potenciadas, modificadas o inhibidas de unas sobre las otras (complementariedad plurifuncional).
- Son producidas durante fases tanto de inmunidad inespecífica como específica.
- La regulación ejercida es breve y autolimitada.
- Determinan diferentes efectos sobre una misma célula blanco (target).
- Sus acciones son a menudo redundantes.
- La acción de una está influenciada por otras.

- Poseen señales específicas para regular la expresión de muchos de sus receptores.
- La mayoría de sus respuestas celulares requieren síntesis de ARNm y proteínas.
- Actúan regulando la división de muchas células blanco (ej: GF).

Investigaciones recientes apuntan un importante papel de las citoquinas inflamatorias en los trastornos del ánimo. Un ejemplo de lo mencionado es la implicación de la IL-6 en la aparición del SAOS (síndrome obstructivo de la apnea de sueño), narcolepsia o hipersomnia idiopática.

Otro ejemplo muy prevalente es la aparición de síntomas mentales orgánicos en los tratamientos con **interferón alfa** –falta de concentración, alteraciones de la memoria, confusión/desorientación- o síndromes depresivos -disforia, anhedonia, astenia, intentos de suicidio, fluctuaciones del ánimo, disminución de la autoestima-. Dichos síntomas son frecuentes en personas con cáncer o ELA tratados con el mencionado INF alfa. De este hecho se ha inferido uno de los mayores descubrimientos en torno al trastorno depresivo mayor: dicha enfermedad se acompaña del aumento de la producción de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6 e INF- gamma. La inducción de citoquinas endógenas en sujetos sanos produce síntomas depresivos y ansiedad, y el INF modula la expresión del transportador de serotonina en el cerebro. Una cuestión pendiente es el mecanismo por el cual un polipéptido de gran tamaño como el INF atraviesa la barrera hematoencefálica: parece ser por transcitosis endotelial. Su efecto general es el descenso de los niveles de triptófano sérico, el precursor de la serotonina. Y este papel del INF complementa el resultado de otras investigaciones que proponen que, en sujetos deprimidos, estarían alterados los parámetros del sistema inmune, en especial los linfocitos NK (*natural killer*) y marcadores como el HLA. Por último, parece comprobado que el INF alfa puede inducir una causa tan frecuente de depresión mayor como el hipotiroidismo, probablemente por la génesis de auto-anticuerpos antitiroideos.

La relación entre los cuatro sistemas se objetiva en la expresión recíproca de receptores a sustancias comunes en células de cada uno. Es así que citoquinas, hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos encontrarán sus receptores específicos distribuidos en todos los tejidos.

Como ejemplo podemos citar al linfocito que expresa receptores a corticoides, VIP, insulina, estradiol, prolactina, testosterona, ACTH, agentes  $\beta$  adrenérgicos, sustancia P, somatostatina, encefalinas y endorfinas. Podríamos pensar que los linfocitos se comportan como verdaderas hipófisis periféricas circulantes. Como consecuencia, podemos observar como un estado infeccio-

so puede tener la misma manifestación de astenia y déficit sistémicos que la depresión endógena.

Todos los sistemas están en permanente relación y la modificación en uno dará indefectiblemente cambio en el otro. Con la íntima interrelación de los sistemas psicológico, neurológico, endocrinológico e inmunológico se conforma el sistema psiconeuroinmunoendocrino, que recalquemos es el realmente responsable de las respuestas adaptativas e integrativas desde y hacia el medio.

En la actualidad, nadie duda que una situación emocional pueda influir sobre el cuerpo y determinar o modificar una enfermedad, ni tampoco que una enfermedad pueda modificar la reacción psicológica del individuo hacia los demás y hacia el medio. Entendiendo los mecanismos psiconeuroinmunoendocrinológicos que comprenderemos este causalismo. La desregulación del sistema PNIE produce enfermedad que puede manifestarse en el plano físico o psicológico. Queda claro que cualquier patología se expresa primordialmente en un sistema pero conlleva, indefectiblemente, a una alteración en todo el resto del circuito.

Sin embargo la repercusión psicológica o emocional excede a la orgánica. No respondemos todos del mismo modo al mismo stress. Sabemos que la respuesta multimodal al estresor no depende de la calidad del mismo sino de la evaluación cognitiva individual de cada uno, con el bagaje sociogenético-cultural que arrastra.

La PNIE nos enseña lo errado del concepto de equilibrio. Lo normal es la adaptación circadiana, metabólica, endocrina y psicológica a cambios permanentes. La fluctuación y la adaptabilidad definen la salud. La pérdida de esta capacidad de adaptación es la enfermedad.

Por ejemplo, reconozcamos que toda experiencia conflictiva o traumática puede producir cambios orgánicos. Un hecho traumático externo puede quedar grabado en tres tipos de memoria: la sensorial corta, la límbico-temporal larga o la inmunoendocrina, que es eterna. Las tres producen enormes cambios en el organismo.

En resumen, la PNIE pretende estudiar a la enfermedad como el resultado de la ruptura de un sistema. Tradicionalmente cada especialidad médica entiende a la enfermedad sólo parcialmente, parcialidad producto de un pensamiento unicausal y simplista. El ser humano es una complejidad de sistemas que nosotros dividimos para entender y aprender, pero no debemos perder el concepto de que el todo es más

que la suma de las partes. Solo así, más que aprender, aprehenderemos la salud y la enfermedad. La PNIE recupera la versión holística de la Medicina hipocrática pero sin olvidar la singularidad de cada ser. Sólo en la interacción del

hombre biológico, psicológico y social con su medio se entiende que no hay enfermedades sino enfermos, como dijo el gran maestro Gregorio Marañón.

### **VIVENCIAS Y ENFERMEDAD**

Nadie duda que una situación emocional pueda influir sobre el cuerpo y determinar o modificar una enfermedad, ni tampoco que una enfermedad pueda modificar la reacción psicológica del individuo hacia los demás y hacia el medio. Entendiendo los mecanismos de la PNIE comprenderemos este causalismo.

El estudio más notorio es el estudio epidemiológico de House et al., quienes evalúan que el aislamiento afectivo es un factor de riesgo metabólico tanto o más importante que el tabaquismo, la hipertensión arterial o la obesidad.

También en un estudio retrospectivo Rozansky mostró como la depresión es el factor predisponente más importante para enfermedad cardiovascular, por encima de la obesidad, el sedentarismo y el uso de drogas.

### **STRESS Y NEURODESARROLLO. *Vivencias traumáticas tempranas***

Para ejemplificar la importancia del sistema PNIE, en la génesis de la enfermedad psiquiátrica temprana explicaremos como las vivencias infantiles producen rupturas de equilibrio iniciales que se expresan en discapacidades de por vida.

Los factores estresantes influyen en el desarrollo y la modelación de todas las respuestas psiconeuroinmunoendocrinas. Así, el rol de las llamadas "situaciones traumáticas" sobre los procesos del neurodesarrollo ha sido en los últimos años un tema con gran número de investigaciones, las cuales muestran cada vez con mayor contundencia el papel determinante tanto pre como post natal. Recordemos que muchas regiones del cerebro continúan con neurogénesis en la vida postnatal dado que se encuentran en estados pre-mitóticos; entre ellas podemos mencionar al bulbo olfatorio, el hipocampo y el cerebelo. De igual forma también continúan postnatalmente ciertos procesos de gliogénesis cerebral. Se irá dando, entonces, en forma permanente una remodelación de las estructuras y las funciones del SNC. Debemos entonces aceptar que aquellas experiencias vitales, fundamentalmente tempranas, vividas como factores estresantes ya sean de carácter real (afecciones sistémicas, mal nutrición, catástrofes, etc.) o vivenciales menos objetivables (traumas psicológicos, conflictos fantaseados, etc.), se objetivarán en alteraciones biológicas. Sin importar el tipo, mientras estas experiencias sean evaluadas por el individuo como estresantes, mostrarán una interacción con otros factores concomitantes (genéticos,

biológicos, ambientales, psicológicos, socio-culturales). De esta forma, el procesamiento individual ante los estímulos estará íntimamente relacionado con dichas trazas biológicas, dando como resultante diferentes patrones de afrontamiento al stress.

Son ya clásicos los trabajos de pacientes con abuso o maltrato infantil que muestran mayor vulnerabilidad a la depresión, a los trastornos de ansiedad y una menor capacidad de respuesta a factores estresantes en la edad adulta. Esto muestra claramente la influencia de las experiencias tempranas sobre las respuestas conductuales futuras, tanto normales como patológicas. El fenotipo vulnerable tiene entonces hiperactividad límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal, hipertono noradrenérgico, aumento de los fenómenos de neurotoxicidad y disminución de los fenómenos de neurogénesis. A su vez, por la íntima interrelación entre todos los sistemas psiconeuroinmunoendócrinos, este aumento de CRH llevará a una hipofunción tiroidea y somatotrófica (consecuencia del aumento de somatostatinas) con modificaciones prolactínicas y alteraciones en el eje gonadal (consecuencia del aumento de  $\beta$ -endorfinas). Es asimismo importante la inmunosupresión que se produce. Todas estas alteraciones aparecen ante vivencias traumáticas y condicionan respuestas adaptativas patológicas que pueden perdurar.

Otra área en continuo desarrollo es la **Psicodermatología**. No olvidemos que aproximadamente el 30-40% de los pacientes que buscan tratamiento para trastornos de la piel tienen un problema psicológico o psiquiátrico que causa o exacerba una queja cutánea. Las enfermedades dermatológicas tienen consecuencias estéticas, a menudo tienen un curso crónico, lo que trae consigo la morbilidad psicológica, dando lugar a trastornos psiquiátricos secundarios. Estos pacientes deben ser abordados con un enfoque terapéutico integral. Al fin y al cabo, el cerebro, los nervios y la piel son estructuras que derivan de la misma capa embrionaria, el ectodermo. El modelo neuro-inmuno-endocrino cutáneo explica la base de muchas dermatosis cutáneas inflamatorias que se activan o exacerbadas por factores psicológicos. Estos órganos comparten un lenguaje complejo de neuropéptidos, citoquinas, glucocorticoides, y otras moléculas efectoras del eje hipotálamo hipófisis (HPA) responde al estrés psicológico con la regulación positiva de las hormonas del estrés (hormona liberadora de corticotropina, hormona liberadora de corticotropina, cortisol y prolactina), la activación del sistema nervioso simpático, que lleva a los niveles de catecolaminas elevadas, y la liberación de neuropéptidos y neuromediadores (sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina). Los mastocitos de la piel son un objetivo importante de las hormonas y mediadores de estrés clave, y su activación conduce a la desregulación inmune y diversos trastornos de la piel. Recordemos que la piel es un órgano exquisitamente bien innervado y tiene su propio sistema de respuesta al estrés, estrechamente vinculado al eje

neuroendocrino sistémico. Los mastocitos de la piel son un objetivo importante de las hormonas y mediadores de estrés clave, y su activación conduce a la disregulación inmune y diversos trastornos de la piel.

Otro ejemplo es un síntoma cardinal de la depresión como la alexitimia. Dicho término se caracteriza por la reducción de pensamiento simbólico y una capacidad limitada para identificar y expresar verbalmente las emociones, con reacción fisiológica alterada y respuestas corporales inmunes. Varios estudios han reportado una alta incidencia de la alexitimia en la alopecia areata (58%), la psoriasis (35%), la urticaria crónica (50%), y el vitíligo (35,5%).

Entre los trastornos dermatológicos “de creencias” destaca el delirio de parasitosis, también conocido como síndrome de Ekbom. Es un trastorno delirante de tipo somático poco frecuente, cuya prevalencia exacta es desconocida. El paciente desarrolla una creencia delirante impermeable que sus cuerpos están infestados con parásitos. El problema psiquiátrico subyacente es una «psicosis hipocondríaca monosintomática». Los pacientes narran describen alucinaciones visuales y táctiles de los parásitos que se arrastran y muerden en su superficie cutánea. Las excoriaciones son habituales, y el tratamiento con medicación antipsicótica puede ser iniciado por el dermatólogo en consulta con el psiquiatra antes de la remisión.

Entre los trastornos asociados a un déficit de control de impulsos destacan la tricotilomanía, o alopecia traumática por arrancamiento de los cabellos debido a ansiedad concomitante, y las excoriaciones neuróticas, lesiones por rasgado compulsivo con daño tisular visible y deterioro funcional. La co-morbilidad psiquiátrica incluye el trastorno límite de la personalidad, la depresión, la ansiedad, el TOC, trastorno delirante y fobias sociales. La psicoterapia de apoyo, la terapia cognitivo-conductual, y el hábito de programas de inversión, junto con los antidepresivos ayudan a estos pacientes.

En el capítulo de los trastornos facticios destaca la Dermatitis Artefacta (DA); es una enfermedad de la piel causada por la acción deliberada de un paciente plenamente consciente en la piel, el cabello, las uñas o la mucosa. El sitio más común de producción es la cara, seguido por el dorso de las manos y el antebrazo.

Las lesiones son polimórficas, extrañas, claramente separadas de la piel normal circundante y pueden parecerse a muchas reacciones inflamatorias en el piel. La comorbilidad psiquiátrica en adultos es amplia, destacando la paranoia, la depresión la histeria o las llamadas neurosis de renta. En su tratamiento farmacológico, debe tenerse en cuenta que el riesgo de dependencia de benzodiazepinas es bastante alto, por lo que sólo se indican para el tratamiento a corto plazo (2-4 semanas) para los síntomas severos e incapacitantes y se deben evitar en las formas más leves.

La Psiquiatría también ha establecido lazos integradores con especialidades tan supuestamente alejadas como la Oftalmología o la Otorrinolaringología. La asociación de la ansiedad con un importante porcentaje de las uveítis idiopáticas crónicas, o la presencia frecuente de acúfenos en pacientes con depresión mayor son dos ejemplos respectivos. En el caso de los acúfenos, que alteran la calidad de vida del 2% de la población, la terapia sonora desensibilizadora se muestra insuficiente en ocasiones. Los acúfenos pueden ser percibidos como estímulos dañinos y estimular el Sistema Límbico impidiendo la habituación fisiológica produciendo ansiedad, depresión y otras complicaciones somáticas. Suelen ser acúfenos bilaterales sin hipoacusia, para los cuales puede ser útil el abordaje psicossomático (Psicoeducación, técnicas de relajación, terapia cognitivo-conductual, antidepresivos...), además de la Tinnitus Retraining Therapy (TRT) por parte de ORL. El éxito del tratamiento llega cuando el paciente comprende la psico-fisiología del acúfeno, acepta lo que ha sucedido y realiza una conducta adaptativa.

Las áreas descritas son evidentes ejemplos de la absoluta interacción entre lo biológico y lo experiencial que determinan los postulados de la Psiquiatría moderna según el modelo bio-psico-social. Dicho modelo y la atención basada en lo asertivo-comunitario han llevado al desarrollo de la actual red de dispositivos de atención a la Salud Mental.

La integración de la disciplina de la Psiquiatría en el conjunto de la Medicina, y la coordinación de los recursos específicos con las distintas especialidades médico-quirúrgicas y con la Atención Primaria, supone algo fundamental para mejorar la calidad, la equidad y la continuidad de la atención a los problemas de Salud Mental, como dice el objetivo general 4 de la Estrategia en Salud Mental del SNS.

Debemos proseguir con la creación de modelos de atención adaptados a la necesidad de la población, programas de apoyo social, programas de asistencia en el entorno natural de personas con enfermedad mental, unidades de neuropsicología, consultas psiquiátricas en unidades del dolor, programas para patologías emergentes... No se trata de aumentar ilimitadamente los recursos, sino utilizarlos sabiamente de forma integrada. La enorme interrelación de las enfermedades psiquiátricas con el resto de las patologías, algunas de las cuales hemos descrito, hacen incomprensible un sistema de asistencia en Salud Mental aislado de la asistencia sanitaria general, con los mismos criterios de calidad y eficiencia.

Además, la visión expresada en esta humilde sesión científica proporciona a los pacientes con trastorno mental grave un adecuado cuidado de su salud general, y contribuye a erradicar el estigma y la discriminación asociados a la enfermedad mental. Entre otras cosas, porque abraza el carácter más científico y mesurable de la disciplina, permitiendo la investigación interdisciplinaria

prioritaria en el campo de la Salud Mental, con tantos terrenos desconocidos que descubrir y describir. Sin adecuadas iniciativas de educación sanitaria y promoción de la salud, ni mejoraremos las condiciones del enfermo mental, ni lograremos la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario. En la integración sanitaria, debemos contar con los depositarios de talento y esfuerzo, desterrando viejas divisiones entre profesionales. Como escribió Don Santiago Ramón y Cajal, *“urge, en efecto, si queremos incorporar a los pueblos civilizados, cultivar intensamente los yermos de nuestra tierra y de nuestro cerebro, salvando todos los ríos que se pierden en el mar y todos los talentos que se pierden en la ignorancia”*.

Muchas gracias por su atención.



SOLEMNE SESIÓN DE RECEPCIÓN  
DEL DÍA 20 DE FEBRERO DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO:  
RIESGOS Y BENEFICIOS DE UN FÁRMACO  
CENTENARIO PLENAMENTE ACTUAL

POR EL  
PROF. DR. D. ÁNGEL LANAS ARBELOA  
CATEDRÁTICO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.  
JEFE DE SERVICIO DE DIGESTIVO DEL HOSPITAL CLÍNICO  
UNIVERSITARIO “LOZANO BLESA”.

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



Excelentísimo Señor Presidente,  
Excelentísimos e Ilustrísimos señoras y señores Académicos,  
Señoras y señores.  
Buenas tardes.

He recibido con satisfacción en encargo de la Junta de Gobierno de esta Real Academia, para presentar al ponente de la sesión de hoy, el profesor doctor don Ángel Lanas Arbeloa. Satisfacción muy sincera, pues es para mí sumamente grato el referirme, con la necesaria brevedad y concisión, a una persona con una trayectoria profesional y científica verdaderamente sobresaliente.

Conozco muy de cerca el recorrido universitario del Profesor Lanas, ya que durante más de dos décadas ambos hemos coincidido en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

El doctor Lanas nació en Pamplona, en el seno de una familia procedente de Aibar, una localidad de la merindad de Sangüesa, que limita con las Cinco Villas aragonesas. Navarros y aragoneses de esa zona presentan grandes similitudes, ya que comparten una común antropología celtibérica y vasca, historia, usos y costumbres, así como muchos sentimientos y creencias.

Realiza con gran aprovechamiento los estudios de segunda enseñanza en el Seminario de Pamplona que, ya en aquella época, destacaba por la profesionalidad de su profesorado, por la calidad de sus enseñanzas, y, pese a su dependencia religiosa, por una relativa liberalidad.

Luego sigue con gran brillantez los estudios de la carrera de Medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Es alumno interno del departamento de Medicina, en el Servicio de Aparato Digestivo. El profesor Ricardo Sainz Samitier, a la sazón Jefe del mencionado servicio, y posteriormente catedrático de Medicina, supo transmitir al joven interno su entusiasmo por la clínica y por la investigación. Tengo la íntima seguridad de que el profesor Sainz Samitier tuvo una influencia muy importante, seguramente decisiva, en el devenir profesional y científico de nuestro invitado.

El joven doctor Lanas escala, con paso firme y con dedicación entusiasta, los sucesivos peldaños de la carrera universitaria: clínica, docente e investigadora. Consigue sucesivamente el grado de Licenciado, con un currículum

académico en el que dominan las matrículas de honor, el Doctorado con la calificación “cum Laude”, profesor asociado, profesor titular y, por fin, logra el máximo grado en la docencia universitaria, como catedrático de medicina, y su ulterior adscripción a la Universidad de Zaragoza, con vinculación asistencial al Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario, primero como jefe de sección y después como jefe de servicio.

Por recomendación del profesor Sáinz Samitier, se trasladó en calidad de investigador invitado a la Universidad de Birmingham (Alabama), para trabajar durante dos años con el Dr Basil Hirschowitz, inventor del gastroscopio flexible, quien tenía un interés importante en el conocimiento de los efectos de la aspirina en el tracto digestivo. Hirschowitz, reconocido experto en el tema de la secreción gástrica, logró convencer al doctor Lanás de que el futuro de los siguientes 10-20 años pasaba por trabajar con los AINEs y aspirina, como así ha sido, y este tema ha supuesto el centro fundamental del interés investigador del profesor Lanás desde 1991.

Es miembro de la Asociación Americana de Gastroenterología y de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), de la que ha sido presidente entre los años 2004 y 2008. Actualmente es representante de la AEG en la Federación de Gastroenterología de la Unión Europea y presidente de la Fundación de la AEG. Coordina el grupo de investigación en Patología Digestiva del IIS Aragón, así como del correspondiente nodo del CIBERehd de Aragón. El doctor Lanás ha participado y participa en numerosos estudios internacionales y “Boards” de Sociedades y empresas relacionadas con la gastroenterología. Ha dirigido treinta y seis tesis doctorales, todas ellas calificadas con la máxima nota “Cum Laude”. Ha publicado más de 250 artículos en las revistas más prestigiosas de Medicina Interna y de su especialidad, entre las cuales se destacan *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *Gastroenterology*, *Gut*, *The American Journal of Gastroenterology* etc. Igualmente, tanto él como el grupo que dirige, han obtenido diversos premios y distinciones por sus aportaciones a la investigación. Es ponente habitual, presidente, moderador e incluso organizador de numerosos congresos y reuniones científicas en España, en la Comunidad Europea y en los Estados Unidos.

Una pesquisa de urgencia a través de internet, me ha permitido conocer que el índice de citación de los trabajos del doctor Lanás es sumamente elevado. En los años 2012 y 2013, Ángel Lanás ha sido citado más de mil veces cada año en las revistas médicas con factor de impacto. En su parcela de interés en la investigación sobre la relación de los fármacos anti-inflamatorios y la patología digestiva, cuatro de sus trabajos forman parte de los veinte más citados en la literatura mundial en los últimos diez años.

El profesor Lanás vive con entusiasmo su trabajo y tiene la capacidad de contagiar este entusiasmo a sus colaboradores y a sus discípulos. Signo éste que define a los que poseen la facultad del liderazgo.

Por otro lado, Angel Lanas, es un persona sencilla, de trato afable y cordial, en el que afloran con naturalidad los sentimientos de amistad. Todos los que lo hemos conocido y tratado como compañero en el cotidiano quehacer universitario, somos testigos de ello. Su esposa Sonia, enfermera, y sus hijos Ohiane, ingeniera industrial, y Aitor, que sigue los pasos de su padre y será médico de aquí a un año, aquí presentes, representan el fiel exponente de esa otra faceta de nuestro invitado, tan humana como sublime e íntima.

Como no podía ser de otra forma, el tema que hoy nos va a presentar lleva por título **“Acido acetil salicílico: Riesgos y beneficios de un fármaco centenario plenamente actual”**.

El ácido acetil-salicílico, la aspirina, con su largo siglo y medio de historia, desde su síntesis por el francés Charles Frederic Gherard hasta su introducción en la farmacopea por Eichelgrün y Hoffmann, con los cien millones de unidades que se consumen diariamente, es el fármaco más difundido por la faz de la tierra, tanto por sus propiedades analgésicas, como por su acción antiinflamatoria y, desde hace medio siglo, por su actividad antiagregante plaquetaria, al inhibir a muy bajas dosis la enzima tromboxano-sintetasa. Gracias a la aspirina se han evitado miles de millones de horas de dolor en la especie humana y se han prevenido decenas de millones de episodios y de muertes cardiovasculares. Aunque aquí también aparezca la siniestra segunda cara del dios Jano, en forma de los efectos adversos, algunos potencialmente letales, en un fármaco de tan benévola e inocente apariencia. Desde diversas reacciones alérgicas, el síndrome de Reye en los niños, o más a menudo la patología digestiva, frecuentemente hemorrágica.

En este campo concreto el doctor Lanas es actualmente un referente internacional, como consultor de la FDA americana y de la Agencia Europea del Medicamento.

Profesor Lanas, gracias por haber aceptado la invitación de la Real Academia. Sea bienvenido.

Esperamos contar en adelante con el privilegio de su colaboración.

Gracias a todos por su atención.

He dicho



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 6 DE MARZO DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

MTBVAC,  
EN EL CAMINO HACIA UNA NUEVA VACUNA  
CONTRA LA TUBERCULOSIS

POR EL  
PROF. DR. D. CARLOS MARTÍN MONTAÑÉS  
CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

PRESENTADO POR EL  
EXCMO. SR. D. RAFAEL GÓMEZ-LUS  
PRESIDENTE DE HONOR Y ACADÉMICO NUMERARIO



## **MTBVAC, EN EL CAMINO HACIA UNA NUEVA VACUNA CONTRA LA TUBERCULOSIS**

Es un verdadero honor compartir con ustedes los pasos que nuestro grupo de investigación de la Universidad de Zaragoza ha dado para la construcción de MTBVAC, una nueva vacuna contra la tuberculosis, así como los pasos que estamos dando para el desarrollo clínico que nos conduzca a demostrar su seguridad e inmunogenicidad en comparación con la actual vacuna contra la tuberculosis, BCG.

Nuestros pasos van encaminados a hacer posible los ensayos clínicos de eficacia de MTBVAC en países endémicos con alta incidencia de tuberculosis y en caso que MTBVAC proteja contra las formas respiratorias de la enfermedad, mejor que BCG, pueda ser utilizada de la forma mas universal posible y pueda contribuir a la futura erradicación de la tuberculosis.

En los inicios del siglo XXI, las tres enfermedades infecciosas que causan mayor número de muertes en el mundo son la tuberculosis, el SIDA y la malaria, todas ellas enfermedades asociadas a la pobreza. En 2011 el número de nuevos casos de tuberculosis fue de 9 millones y causó un millón y medio de muertes. Estas cifras son aún más preocupantes si tenemos en cuenta que la cuarta parte de estas muertes estuvieron asociadas a personas enfermas de SIDA (una co-infección habitualmente letal debido a la disminución de linfocitos asociada con la enfermedad) y a la aparición de brotes de tuberculosis resistentes a todos los antibióticos conocidos. Ante esta perspectiva, se hace más necesario que nunca encontrar una nueva vacuna eficaz contra las formas respiratorias de la enfermedad, responsables de la imparable propagación de la tuberculosis.

**La vacunación es el método de lucha contra las enfermedades infecciosas** que presenta una mejor relación coste/beneficio. Gracias al uso sistemático y generalizado de vacunas es posible el control de mortíferas epidemias. Como ejemplo, el descubrimiento a finales del siglo XVIII, por el inglés Edward Jenner, de la vacuna contra la viruela, y su amplia distribución y administración universal, como la llevada a cabo a principios del siglo XIX por los españoles Francisco Javier Balmis y José Salvany en la Real expedición filantrópica, hicieron posible que, en 1979 -por primera vez en la historia de

la humanidad- la Organización Mundial de la Salud declarara erradicada del planeta una enfermedad infecciosa: la viruela.

El desarrollo de la vacunología y las intensas campañas de vacunación contra la polio, la difteria o la tos ferina a mediados del siglo XX han resultado en un increíble descenso en la mortalidad asociada a estas enfermedades y también nos hace pensar en su futura erradicación.

**La tuberculosis** es una de las enfermedades infecciosas que mayor mortalidad causa en el mundo. En la mayoría de los casos la enfermedad es curable tras 6 meses de tratamiento con una combinación de varios fármacos. De forma alarmante, en la última década se han detectado brotes resistentes a estos antibióticos que hacen que la tuberculosis vuelva a ser una enfermedad intratable. La tuberculosis está causada por *Mycobacterium tuberculosis* que fue descubierta por primera vez por Robert Koch en 1882. Koch confirmó además la transmisión de las bacterias por vía aérea. A diferencia de otras bacterias, *M. tuberculosis* utiliza sofisticados mecanismos para resistir el ataque de los macrófagos y sobrevivir en su interior. Se estima que la tercera parte de la población (dos mil millones de personas) está infectada con *M. tuberculosis*. Mediante esta estrategia, *M. tuberculosis* no busca matar a su hospedador sino permanecer largo tiempo en su interior garantizándose un nicho duradero siendo el ser humano el reservorio de la tuberculosis. Sin embargo, si este balance entre patógeno y hospedador se desequilibra por una bajada de las defensas, se produce lo que se denomina reactivación de la enfermedad, desarrollándose tuberculosis activa entre un 5 y un 10% de los individuos infectados *M. tuberculosis*. Si el enfermo de tuberculosis no es tratado con antibióticos resulta mortal en el 50% de los casos. La enfermedad pulmonar ocasiona una patología respiratoria que provoca tos en el enfermo, siendo la vía respiratoria tuberculosis la utilizada por el bacilo para transmitir la enfermedad. De ahí que el descubrimiento de una vacuna eficaz contra la tuberculosis pulmonar responsable de la transmisión de *M. tuberculosis* podría permitir la erradicación de la enfermedad.

**Actualmente existe una vacuna** viva contra la tuberculosis. Esta vacuna denominada **BCG** (Bacilo de Calmette y Guérin) es casi centenaria y deriva de la bacteria que causa tuberculosis en vacas, *Mycobacterium bovis*. BCG es eficaz contra las formas graves de tuberculosis en niños. Sin embargo, no es capaz de evitar la propagación de la enfermedad ya que no previene contra la tuberculosis pulmonar responsable de la transmisión de *M. tuberculosis*. BCG fue creada entre 1908 y 1921 por el médico Albert Calmette y el veterinario Camile Guérin. A principios del siglo XX, existía una alta mortalidad infantil debida a tuberculosis transmitida a partir de leche de vacas infectadas con *M. bovis*, el bacilo causante de la tuberculosis en vacas. De este modo, Calmette y Guérin utilizaron la bacteria *M. bovis* para atenuarla en un largo proceso que

duró 13 años durante los cuales se subcultivó más de 200 veces. La investigación actual de BCG nos ha permitido saber que esto sucede debido a la pérdida de varias regiones del genoma de *M. bovis* que incluyen más de 100 genes (el 2.5% del genoma) entre los que se encuentra un importante componente de la virulencia de las micobacterias llamado ESAT-6. A pesar de haber perdido aproximadamente 100 genes que representan antígenos potenciales capaces de alertar al sistema inmune, BCG es una bacteria viva que todavía retiene una buena cantidad de antígenos -muchos de ellos comunes a *M. tuberculosis*- y es por tanto capaz de montar una respuesta inmunológica eficaz para prevenir la tuberculosis. La prueba clínica con 50.000 niños llevada a cabo entre 1921 y 1926 demostró una gran eficacia de BCG en prevenir la mortalidad infantil (1.8% de mortalidad en niños vacunados con BCG frente al 25% de los no vacunados). BCG es hoy la única vacuna en uso contra la tuberculosis, su uso es recomendado por la OMS en países con alta incidencia de tuberculosis, siendo de entre todas las vacunas en uso contra enfermedades infecciosas la vacuna más utilizada en todo el mundo a través de la historia. A pesar de su eficacia en la prevención de la tuberculosis infantil y las formas más graves de la enfermedad, la principal limitación de esta vacuna es que en los casos de tuberculosis respiratoria en adultos -responsables de la transmisión de la enfermedad por contagio- el grado de protección que confiere es muy variable, desde el 70% en estudios realizados en Inglaterra hasta la ausencia de protección en estudios realizados en la India. Además, a esto debemos añadir que durante la vacunación masiva con BCG a mediados del siglo XX, distintos laboratorios a lo largo de todo el mundo siguieron cultivado BCG en condiciones similares a las que causaron su atenuación original, lo que provocó la aparición de diversas variantes de BCG que confieren protección variable frente a la tuberculosis.

En los años 60 del siglo XX se desarrollaron la ingeniería genética y la biología molecular, utilizando distintas bacterias y virus como modelo. Pero las técnicas moleculares aplicadas a *M. tuberculosis* comenzaron con más de 20 años de retraso. Las razones fueron que *M. tuberculosis* es difícil de manipular y debe trabajarse en laboratorios de seguridad biológica por tratarse de un patógeno que se transmite por vía aérea. Por otra parte presenta un crecimiento muy lento y experimentos que en otras bacterias se realizan en días, con el bacilo de la tuberculosis se retrasan meses y años. A todo esto se sumó el optimismo de los años 70, en que se pensaba que era posible la erradicación de la tuberculosis, menospreciando al enemigo, creyendo que no sería necesario estudiar y conocer la bacteria para luchar contra ella. La investigación del bacilo de la tuberculosis se inicia a finales de los años 80 por dos grupos pioneros; uno en Estados Unidos y otro en Europa liderado por la profesora Brigitte Gicquel (Instituto Pasteur de París) y miembro de Honor de esta Real Academia de Medicina de Zaragoza. Desde entonces y gracias al uso de las técnicas moleculares desarrolladas en estos laboratorios el conocimiento ge-

nerado por decenas de equipos de investigación como el nuestro, que desde los años 90 se incorporó al estudio molecular de *M. tuberculosis*, es enorme. El importante esfuerzo, invertido en capital humano y recursos en investigación contra la tuberculosis, hace que hoy dispongamos de las herramientas necesarias para poder manipular las bacterias y podamos plantearnos metas tan ambiciosas como desarrollar nuevas vacunas contra la tuberculosis. Los avances en investigación en el campo de las vacunas y de la inmunología y el desarrollo de la genética de micobacterias, hacen que la comunidad científica internacional tras más de 90 años de uso de BCG como única vacuna contra la tuberculosis afronte con optimismo el desarrollo de nuevas vacunas capaces de evitar las formas respiratorias de la enfermedad.

La investigación en nuevas vacunas contra la tuberculosis es una tarea tremendamente costosa y compleja que se aborda de una manera multidisciplinar por investigadores de diferentes países y su financiación es subvencionada en la mayoría de los casos por fondos públicos. Tras la conferencia de Madrid en marzo de 1995 "Definition of a Coordinated Strategy Towards a New TB Vaccine" organizada por la OMS y la Unión Internacional contra la tuberculosis (UATLD) un esfuerzo conjunto se puso en marcha por la Unión Europea y los Estados Unidos a través de los institutos nacionales de Salud (NIH) y la Fundación Bill y Melinda Gates. Actualmente dos organizaciones son las encargadas de acelerar el paso del laboratorio a humanos de nuevas vacunas: la iniciativa europea TBVI (the European TuBerculosisVaccine Initiative) y Aeras en los Estados Unidos. La iniciativa Europa es liderada por el Dr Jelle Thole que desde 2004 coordina proyectos multidisciplinarios a través del VI y VII Programas Marco y actualmente es el director ejecutivo de TBVI y ha dado como resultado la construcción de numerosos candidatos a vacuna durante los últimos años y el estudio comparativo entre ellas en diversos modelos animales. Las estrategias usadas para el desarrollo de nuevas vacunas preventivas se desarrollarán más adelante y son principalmente dos: las llamadas vacunas subunidades y las vacunas vivas.

La evaluación de los candidatos a vacuna en diferentes animales de laboratorio permite garantizar su eficacia contra la tuberculosis en humanos. Una vez que los candidatos a vacuna han demostrado su atenuación y protección en los diferentes modelos animales son propuestos para su estudio en ensayos en humanos. Los ensayos clínicos en humanos se realizan en varias fases. En una primera etapa se estudia su toxicidad, en un limitado número de voluntarios sanos en los que se valora si una vacuna produce efectos adversos. En esta etapa también se puede evaluar la relación dosis: respuesta (Fase I). En una segunda etapa se estudia la eficacia de las vacunas para proteger frente a la enfermedad y se evalúa la respuesta inmune de los vacunados (Fase II). En una tercera etapa el estudio se realiza en gran número de voluntarios vacunados

y sin vacunar a doble ciego (Fase III). Si los resultados en las fases anteriores son satisfactorios se comercializa y continúa su estudio de eficacia y posibles efectos adversos, farmacovigilancia (Fase IV).

Las vacunas subunidades utilizan antígenos de *M. tuberculosis* purificados y administrados junto a potentes adyuvantes (componentes estimuladores del sistema inmune para potenciar la acción de las vacunas) o bien como vacunas de ADN introduciendo los genes que las producen en un virus genéticamente modificado para no producir enfermedad. Sin embargo, hasta el momento ninguna vacuna subunidad ha mostrado conferir por sí misma una inmunidad superior a la actual vacuna BCG en ensayos preclínicos. Por ello, se ha propuesto una estrategia alternativa que busca potenciar y prolongar la inmunidad de individuos previamente vacunados con BCG: se parte de animales de experimentación previamente vacunados con BCG que se vuelven a vacunar al cabo del tiempo con las vacunas subunidades.

La secuenciación del genoma de *M. tuberculosis* en 1998 en el Instituto Pasteur de París por el grupo del profesor Stewart T. Cole (actualmente en la EPFL de Lausanne) permitió identificar grandes diferencias genéticas entre BCG y *M. tuberculosis*, abriendo el interrogante de si la falta de eficacia de BCG contra las formas respiratorias podría ser debida a su excesiva atenuación. Hoy, el conocimiento acumulado sobre *M. tuberculosis* y el desarrollo de herramientas que permiten su manipulación genética nos permiten pasar de la atenuación al azar realizada en BCG hace casi 100 años a una atenuación racional.

Ésta ha sido precisamente la estrategia elegida por nuestro grupo de la Universidad de Zaragoza, en colaboración con el grupo de Investigación de la Dr Brigitte Gicquel del Instituto Pasteur de Paris. Para ello pensamos en partir de una bacteria de origen humano aislada de un paciente enfermo para eliminar genes responsables de su virulencia. Ahora bien, si *M. tuberculosis* tiene aproximadamente 4.000 genes ¿qué gen(es) quitamos para atenuar la bacteria? Nuestra hipótesis de partida tuvo su origen en nuestros estudios sobre epidemiología: si algunas cepas de *M. tuberculosis* se transmiten entre la población mucho más que el resto es porque éstas poseen alguna propiedad que hace aumentar su virulencia. Concentramos nuestros estudios en una cepa causante de un gran brote y encontramos que la regulación del gen denominado *phoP*, estaba alterada en esta cepa. El punto de partida para nuestra investigación empezaba a perfilarse: si el aumento de expresión de *phoP* conlleva mayor virulencia, la eliminación de este gen podría atenuar *M. tuberculosis*.

Así, en un aislamiento clínico de *M. tuberculosis* eliminamos únicamente el gen *phoP*. Los resultados fueron sorprendentes: el mutante en el gen *phoP* no era capaz de secretar ESAT-6 y además no producía una serie de lípidos capaces de contrarrestar la respuesta inmune. Como consecuencia, el mutante *phoP* resultó estar incluso más atenuado que BCG en ratón SCID. Hoy sabemos

que el gen *phoP* actúa regulando un gran número de genes de *M. tuberculosis* y por tanto, su eliminación conlleva la alteración de varias rutas de virulencia de la bacteria, provocando el desarme de *M. tuberculosis*.

Uno de los principales requisitos de las vacunas vivas derivadas de *M. tuberculosis* es su absoluta seguridad para su uso en humanos. Para garantizarlo construimos una nueva generación de vacunas basadas en el mutante *phoP*, eliminando otro gen (*fadD26*) que sintetiza un lípido muy complejo, llamado PDIM, y descrito como esencial para la virulencia en *M. tuberculosis*. Esta cepa de *M. tuberculosis* atenuada racionalmente mediante eliminación de dos genes (*phoP* y *fadD26*) es el candidato a vacuna llamado MTBVAC (*M. tuberculosis* Vaccine). Los ensayos de protección realizados con MTBVAC en colaboración con equipos nacionales e internacionales de Inglaterra, Francia, Holanda, Méjico y Australia han mostrado resultados muy esperanzadores y mejores que con BCG en ratón, cobaya y primate no humano. Además, la respuesta inmune a nivel pulmonar es más potente y duradera en ratones vacunados con MTBVAC que en los vacunados con BCG. Estos resultados podrían indicar que uno de los principales inconvenientes de BCG: la incapacidad de producir una respuesta inmune a largo plazo quede solventado con MTBVAC. Posiblemente esto sucede ya que MTBVAC posee la mayoría de los antígenos de *M. tuberculosis* y por tanto la estimulación del sistema inmune es más general que en el caso de BCG. Actualmente MTBVAC ha finalizado la Fase I de seguridad en humanos y se planea su paso a Fase II.

El desarrollo de nuevas vacunas que permitan erradicar la tuberculosis a medio plazo constituye actualmente un desafío enorme para la comunidad científica y quizás sean necesarios varios tipos de vacunas que cubran los diferentes escenarios. La población que actualmente vacunada con BCG supone un importante reto dada la ineficacia de esta vacuna en adultos, por ello las vacunas subunidades capaces de potenciar la inmunidad conferida por BCG suponen un importante progreso. Otro reto es proteger a la población infectada de forma latente con *M. tuberculosis* para quienes la combinación de vacunas terapéuticas y tratamiento con antibióticos está dando buenos resultados. La prevención de la tuberculosis en las futuras generaciones debe beneficiarse de la experiencia adquirida durante casi 100 años con BCG. Por ello, los nuevos candidatos a vacuna han de estimular el sistema inmune a largo plazo para proteger a recién nacidos y seguir garantizando su protección en la etapa adulta. Para este objetivo, las vacunas vivas atenuadas capaces de imitar la infección sin causar enfermedad se perfilan como candidatos potenciales.

Por último, no podemos olvidar la gran incidencia de tuberculosis en países subdesarrollados por lo que la erradicación de esta enfermedad pasa por campañas de vacunación masiva, para ello las futuras vacunas han de poder ser producidas a gran escala y bajo coste. En este aspecto las vacunas vivas

han demostrado una excelente relación coste/beneficio que además podrían beneficiarse de la enorme experiencia en el uso y producción de la vacuna viva BCG.

Decir que todo este trabajo ha sido posible por los cimientos y raíces de las que se nutre nuestra investigación, la Escuela de Investigación en Microbiología fundada y dirigida por mi maestro el Profesor Don Rafael Gómez Lus.

Me gustaría agradecer al los Servicios de Microbiología del Hospital Clínico, especialmente a la Dra Rubio que siempre nos ha mostrado su apoyo cariño y amistad, Al Servicio de Microbiología del Hospital Miguel Servet que dirige Pepa Revillo que con su entusiasmo y energía hace posible que la parte de nuestro equipo que dirige la Dra Samper en el Hospital referencia de los estudios genéticos del bacilo de la tuberculosis a nivel nacional y Europeo y esperamos que sea reconocido.

A todos los miembros del Grupo multidisciplinar de Genética de Micobacterias ahora formado por miembros de la Universidad, del CIBER de enfermedades respiratorias, del IACS y CIBA. Al Profesor Juan José Badiola donde trabajamos (Santi y Nacho) en el modelo experimental de tuberculosis en las instalaciones de la Facultad de Veterinaria. Al Equipo de Inmunidad Cáncer y Apoptosis de la Facultad de Ciencias (Alberto Anel y Julian Pardos) con los que caminamos en la búsqueda para entender las bases inmunológicas de MTBVAC, cuyo conocimiento podrá acelerar el desarrollo clínico. A la Fundación Europea para el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis, Jelle Thole y toda la Oficina en Holanda PDT y CDTA Biofabri, la compañía biofarmacéutica española interesada en la producción y desarrollo de MTBVAC que hace que este proyecto inicialmente aragonés, ahora nacional y europeo hace posible seguir con el sueño y vocación del uso universal de MTBVAC.

Agradecer a mi familia, por su apoyo incondicional, especialmente a mi mujer Chus, a mis amigos que están siempre ahí y que como a mucha de la sociedad aragonesa y española siente este proyecto de la vacuna contra la tuberculosis tan suyo como nuestro.

**Carlos Martín Montañés**

Universidad de Zaragoza.

CIBER de Enfermedades Respiratorias

<http://genmico.unizar.es/>

**Carlos Martín Montañés**, es Catedrático de Microbiología de la Universidad de Zaragoza, miembro del comité de dirección de la Iniciativa Europea Vacuna Tuberculosis (TBVI) y desde 1992 dirige el Grupo de Investigación en Genética de Micobacterias en la Universidad de Zaragoza que forma parte del CIBER de Enfermedades Respiratorias. Licenciado y doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza y doctor en

Bioquímica por la Universidad de París 7. Forma parte de la Escuela de Microbiología de la Universidad de Zaragoza fundada por el Pofesor Gomez lus con quien realizó su tesis doctoral en mecanismo de resistencia a antibioticos y transposición en 1985. Se formó 5 años en el Departamento de Biología Molecular de la Universidad de Cantabria y durante 5 años trabajó como investigador contratado en Instituto Pasteur de París formando parte del grupo de la Profesora Brigitte Gicquel en los inicios de la genética de las micobacterias.

## REFERENCIAS

Martín C., J. Timm, J. Rauzier, R. Gómez-Lus, J. Davies and B. Gicquel. "Transposition of an antibiotic resistance element in mycobacteria". (1990). *Nature*. 345:739-743.

Guilhot C., B. Gicquel and C. Martín "Temperature-sensitive mutants of the *Mycobacterium* plasmid pAL5000" (1992) *FEMS Microbiol. Lett.* 98:181-186.

Guilhot, I. Otal, I. Van Rompaey, C. Martín and B. Gicquel. "Eficient transposition in mycobacteria: Construction of *M. smegmatis* insertional mutant libraries". (1994). *J. Bacteriol.* 176: 535-539.

Aínsa, J.A., C. Martín, M. Cabeza, F. de la Cruz and M.V. Mendiola. "Construction of a family of *Mycobacterium/Escherichia coli* shuttle cloning vectors derived from pAL5000 and pACYC184". (1996). *Gene*. 176:23-26.

Gavigan, J.A., Aínsa, J.A. Perez, E. Otal I. and Martín C. "Isolation by genetic labeling of a of a new mycobacterial plasmid, pJAZ38 from *Mycobacterium fortuitum* " (1997). *J. Bacteriol.* 179: 4115-4122.

Pérez, E., S. Samper, Y. Bordas, C. Guilhot, B. Gicquel and C. Martin, " An essential role for *phoP* *Mycobacterium tuberculosis virulence*" (2001) *Mol. Microbiol.* :41:179187.

Kaps I, Ehrh S, Seeber S, Schnappinger D, Martin C, Riley LW, Niederweis M. Energy transfer between fluorescent proteins using a co-expression system in *Mycobacterium smegmatis*. *Gene*. 2001 Oct 31;278(1-2):115-24.

Ainsa JA, Martin C, Gicquel B. "Molecular approaches to tuberculosis". *Mol Microbiol.* 2001 Oct;42(2):561-70.

Ludwiczak P, Gilleron M, Bordat Y, Martin C, Gicquel B, Puzo G. "*Mycobacterium tuberculosis phoP* mutant: lipoarabinomannan molecular structure." *Microbiology* (2002).48:3029-3037.

Soto CY, Menéndez MC, Pérez E, Samper S, Gómez AB, García MJ, Martín C. "IS6110 Mediates Increased Transcription of the *phoP* Virulence Gene in a Multidrug-Resistant Clinical Isolate Responsible for Tuberculosis Outbreaks". *J. Clin. Microbiol.* 42.1.212–219.2004.

Andreu, N., Soto, C.Y., Roca, I., Martin, C., and Gibert, I. "*Mycobacterium smegmatis* displays the *Mycobacterium tuberculosis* virulence-related neutral red character when expressing the Rv0577 gene". *FEMS Microbiol Lett*(2004):231.283-289. *Microbiol.* 42.1.212–219.2004.

Williams A, G.J.H., Simon O Clark, Karen E Gooch, Kim A Hatch, Graham A Hall, Kris Huygen, Tom HM Ottenhoff, Kees LMC Franken, Peter Andersen, T. Mark Doherty, Stefan H.E. Kaufmann, Leander Grode, Peter Seiler, Carlos Martin, Brigitte Gicquel,

Stewart T. Cole, Priscille Brodin, Alexander S. Pym, Wilfried Dalemans, Joe Cohen, Yves Lobet, Nilu Goonetilleke, Helen McShane, Adrian Hill, Tanya Parish, Debbie Smith, Neil Stoker, Douglas B Lowrie, Gunilla Källenius, Stefan Svenson, Andrzej Pawlowski, Philip D Marsh. "Evaluation of vaccines in the EU TB Vaccine Cluster using a guinea pig aerosol infection model of tuberculosis". *Tuberculosis (Edinb)* (2005):85(1-2), 29-38..

Ferrer NL, Gomez AB, Neyrolles O, Gicquel B, Martin C Interactions of Attenuated *Mycobacterium tuberculosis phoP* Mutant with Human Macrophages. 2010 PLOS ONE Volume: 5 Issue: 9.

Martin, C. "The Dream of a Vaccine Against Tuberculosis. New Vaccines: Improving or Replacing BCG?". *European Respiratory Journal*(2005):26.1-6.

Cardona P.J., C.Y. Soto, C. Martín, B. Gicquel, G. Agustí, E. Guirado, T. Sirakova, P. Kolattukudy, E. Julián, M. Luquin. "Neutral-red reaction is related to virulence and cell wall methyl-branched lipids in *Mycobacterium tuberculosis* ". *Microbes and Infection* (2005).

Gonzalo-Asensio, Catarina Maia, Nadia L. Ferrer, Nathalie Barilone, Françoise Laval, Carlos Y. Soto, Nathalie Winter, Mamadou Daffé, Brigitte Gicquel, Carlos Martín, Mary Jackson. "The Virulence-associated Two-component PhoP-PhoR System Controls the Biosynthesis of Polyketide-derived Lipids in *Mycobacterium tuberculosis* ". *Journal of Biological Chemistry* (2006) 281.3: 1313-1316.

Martin C, Williams A, Hernandez-Pando R, et al. "The live *Mycobacterium tuberculosis phoP* mutant strain is more attenuated than BCG and confers protective immunity against tuberculosis in mice and guinea pigs". *Vaccine* 24 (17): 3408-3419 Apr 24 2006.

Martin C. Tuberculosis vaccines: past, present and future. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 May;12(3):186-91.

Pando RH, Aguilar LD, Infante E, et al. "The use of mutant mycobacteria as new vaccines to prevent tuberculosis" *Tuberculosis* 86 (3-4): 203-210 May-Jul 2006.

Aguilar D, Infante E, Martin C, Gormley E, Gicquel B, Hernandez Pando R. "Immunological responses and protective immunity against tuberculosis conferred by vaccination of Balb/C mice with the attenuated *Mycobacterium tuberculosis* (phoP) SO2 strain." *Clin Exp Immunol*. 2007 Feb;147(2):330-338.

Chesne-Seck, M.L., Barilone, N., Boudou, F., Gonzalo Asensio, J., Kolattukudy, P.E., Martin, C., Cole, S.T., Gicquel, B., Gopaul, D.N., and Jackson, M. (2008) A point mutation in the two-component regulator PhoP-PhoR accounts for the absence of polyketide-derived acyltrehaloses but not that of phthiocerol dimycocerosates in *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. *J Bacteriol* 190: 1329-1334.

Frigui W, Bottai D, Majlessi L, Monot M, Josselin E, et al. (2008) Control of *M. tuberculosis* ESAT-6 Secretion and Specific T Cell Recognition by PhoP. *PLoS Pathog* 4(2): e33.

Gonzalo-Asensio, J.A., Arbués, A., Perez, E., Gicquel, B., and Martin, C. (2008) Live tuberculosis vaccines based on *phoP* mutants: a step towards clinical trials. *Expert Opin Biol Ther* 8: 201-211.

Gonzalo-Asensio J, Soto CY, Arbués A, Sancho J, Menéndez MD, García MJ, Gicquel B, Martín C. *Mycobacterium tuberculosis phoPR* operon is positively autoregulated in the virulent strain H37Rv. *J Bacteriol*. 2008 Aug 29.

Gonzalo-Asensio, J, S. Mostowy, J. Harders-Westerveen, K. Huygen, R. Hernández-Pando, J. Thole, M. Behr, B. Gicquel, C. Martín PLoS ONE October 2008 | Volume 3, Issue 10, e3496.

Verreck FAW, Vervenne RAW, Kondova I, van Kralingen KW, Remarque EJ, et al. (2009) MVA.85A Boosting of BCG and an Attenuated, *phoP* Deficient *M. tuberculosis* Vaccine Both Show Protective Efficacy Against Tuberculosis in Rhesus Macaques. PLoS ONE 4(4): e5264.

Cardona P.J., J. Gonzalo Asensio, A. Arbués, I. Otañal, C. Lafoz, O. Gil, N. Caceres, V. Ausina, B. Gicquel, C. Martín “Extended safety studies of the attenuated live tuberculosis vaccine SO2 based on *phoP* mutant” Vaccine 27 (2009) 2499–2505.

Martín C., B. Gicquel. “New tuberculosis vaccines” 2010 Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 29(Supl 3):56–61.

Brodin P, Poquet Y, Levillain F, Peguillet I, Larrouy-Maumus G, Gilleron M, Ewann F, Christophe T, Fenistein D, Jang JC, Jang MS, Park SJ, Rauzier J, Carralot JP 1, Shrimpton R, Genovesio A, Gonzalo-Asensio JA, Puzo G, Martín C, Brosch R, Stewart GR, Gicquel B, Neyrolles O. “High Content Phenotypic Cell-Based Visual Screen Identifies Mycobacterium tuberculosis Acyltrehalose-Containing Glycolipids Involved in Phagosome Remodeling” 2010 PLOS PATHOGENS Volume: 6 Issue: 9 Article Number: e1001100.

Sanz J., J. Navarro, A. Arbués, C. Martín, P. C. Marijuán, Y. Moreno. “The Transcriptional Regulatory Network of *Mycobacterium tuberculosis* “ 2011 PLOS ONE Volume: 6 Issue 7.

Iglesias MJ, Martín C. “Vacunación frente a Tuberculosis” 2011 An Pediatr Contin. 2011;9(3):186-90.

Nambiar J.K., R.Pinto, J. I. Aguilo, K. Takatsu, C. Martín, W. J. Britton and James A. Triccas. “Protective immunity afforded by attenuated, *PhoP* deficient *Mycobacterium tuberculosis* is associated with sustained generation of CD41 T-cell memory” 2012 Eur. J. Immunol, 42: 385–392.

Arbues A, Aguilo JI, Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Uranga S, Puentes E, Fernandez C, Parra A, Cardona PJ, Vilaplana C, Ausina V, Williams A, Clark S, Malaga W, Guilhot C, Gicquel B, Martín C. Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated *M. tuberculosis*-based vaccine to enter clinical trials Vaccine 31 (2013) 4867– 4873. 2013 Aug 16.

Aporta A, Arbues A, Aguilo JI, Monzon M, Badiola JJ, de Martino A, Ferrer N, Marinova D, Anel A, Martín C, Pardo J. Attenuated *Mycobacterium tuberculosis* SO2 vaccine candidate is unable to induce cell death. PLoS One. 2012;7(9):e45213.

Aguilo JI, Alonso H, Uranga S, Marinova D, Arbués A, de Martino A, Anel A, Monzon M, Badiola J, Pardo J, Brosch R, Martín C. ESX-1-induced apoptosis is involved in cell-to-cell spread of *Mycobacterium tuberculosis*. Cell Microbiol. 2013 Dec;15(12):1994–2005.

Marinova D, Gonzalo-Asensio J, Aguilo N, Martín C. Recent developments in tuberculosis vaccines. Expert Rev Vaccines. 2013 Dec;12(12):1431–48.

SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 20 DE MARZO DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

VARIABILIDAD GENÉTICA HUMANA  
Y RESPUESTA A FÁRMACOS

POR EL  
PROF. DR. D. ÁNGEL CARRACEDO ÁLVAREZ  
CATEDRÁTICO DE MEDICINA LEGAL DE LA FACULTAD DE  
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA.

PRESENTADO POR EL  
ILMO. SR. D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES  
ACADÉMICO NUMERARIO



Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,  
Excelentísima Señora Consejera de Educación,  
Universidad, Cultura y Deporte del Gobierno de Aragón,  
Excelentísimo Señor Presidente del Tribunal  
Superior de Justicia de Aragón,  
Excelentísimas e ilustrísimas autoridades,  
Excelentísimos e ilustrísimos académicos,  
Amigos y compañeros,  
Señoras y señores ...

Es un honor para mí presentar al conferenciante de hoy, el **Profesor Angel Carracedo Alvarez**, Catedrático de Medicina Legal por la Universidad de Santiago de Compostela y Miembro Numerario de la Real Academia de Farmacia de Galicia, que nos hablará de:

“VARIABILIDAD GENETICA Y RESPUESTA A FARMACOS”

El Profesor Carracedo nació en Santa Comba, un pueblo gallego de unos 10.000 habitantes de la comarca coruñesa de Jallas. Ya desde el primer minuto de vida mostró su carácter luchador que, acompañado de los cuidados y cariño de sus padres, le ayudó a salir adelante tras haber nacido casi tres meses antes de lo previsto. Posteriormente, ya sano y vigoroso, comenzó su educación en la única escuela con un único maestro que entonces había en su pueblo natal. Sin embargo, él tuvo otra “escuela”, la de su casa y su familia, que forjaron las bases de su espíritu emprendedor. A él le gusta decir esa frase tan llena de significado para aquellos que pueden pronunciarla sin mentir: “tuve una infancia feliz”.

Sus estudios de Bachillerato los realiza en el prestigioso Colegio Peleteiro de Santiago de Compostela, centro donde los alumnos aprenden y se educan al amparo de valores como el esfuerzo, responsabilidad, honestidad, integridad, respeto y trabajo en equipo. Para los que le conocemos es evidente que aprovechó aquellos años adolescentes durante los que se forja la personalidad.

Su etapa universitaria la emprendió también en Santiago, en la Facultad de Medicina de la Universidad, donde obtuvo la Licenciatura en el año 1978, que fue coronada con el Premio Extraordinario.

Al inicio de lo que iba siendo una brillantísima carrera, entró en una etapa de duda e incertidumbre profesional, originada por los sentimientos

contradictorios que le sobrevenían cada vez que se enfrentaba a la enfermedad y a la persona que estaba detrás y que sufría. Al final, tras muchas dudas, decidió dejar el arte de la Medicina por el arte de la pesca; sí, he dicho pesca... ¿a alguien le extraña tratándose de un gallego? El Prof. Carracedo siempre estuvo enamorado del mar y la pesca era la mejor forma de acercarse a él. Y se fue a Louro, un pueblecito pesquero de poco más de 1.000 habitantes, en la ría de Muros y Noya, a echar las redes. Entre captura y captura, y sin olvidar del todo su profesión de médico, con las ganancias que obtenía con la pesca, bastante superiores a las becas de investigación de la época, pudo permitirse ir a su primer congreso médico en Copenhague... ¡Qué inteligente decisión!

Sin embargo, su relación con el mar pudo haberse intensificado aún más hasta haber llegado a perpetuarse si aquél joven médico se hubiese enterado a tiempo de unas oposiciones a farero (denominado posteriormente Técnico en Señales Marítimas). Ya no habrá más tentaciones, puesto que hace tiempo que dejaron de convocarse. Por cierto, algo de genética debe haber en eso de elegir profesión: todos los hermanos del Prof. Carracedo son médicos y ... fareros! La explicación sobre el tipo de herencia y el riesgo de recurrencia en sucesivas generaciones lo dejaremos para otro momento.

Volviendo a tierra firme y al camino que finalmente siguió, en el año 1982 el Prof. Carracedo defendió su tesis doctoral sobre la variabilidad enzimática en la población gallega, bajo la dirección de su maestro el Profesor Concheiro. Como no podía ser de otra manera, su trabajo mereció el Premio Extraordinario de Doctorado.

Después vendrían los dos Másters por la Universidad de Uppsala, en Suecia. Sus estancias postdoctorales en el Servicio de Genética de la Universidad Católica de Roma y en el Departamento de Hematología de la Universidad de Mineápolis, en Estados Unidos.

En poco tiempo consiguió destacar y al final tener el curriculum más relevante en el área de Medicina Forense en España. En 1989, consiguió tras la correspondiente oposición –de las de antes–, la Cátedra de Medicina Legal de la Universidad de Santiago.

Ya como Catedrático, logró formar un equipo de excelencia consolidado, y en 1994 fue nombrado Director del Instituto de Ciencias Forenses de la Universidad de Santiago (continuando la labor del Dr. Concheiro) puesto que ha mantenido hasta hace algo más de un año, cuando fue relevado por una de sus discípulas, la Dra. Victoria Lareu.

Es un buen ejemplo de las mejores virtudes de un profesor, la calidad de sus discípulos y la generosidad de un buen maestro.

El siguiente reto de nuestro conferenciante, estamos ya en el año 1999, fue la llamada Medicina Genómica. Su interés por ese nuevo área de conocimiento que se iba abriendo paso en la Medicina, le llevó a fundar, junto con el Dr. Fernando Domínguez, la “Fundación Galega de Medicina Xenómica”, donde desde sus inicios se realizan la mayoría de los diagnósticos genéticos de Galicia a través del SERGAS (Servicio Galego de Saude) y a muchos otros procedentes de toda España y de otros países.

Complementariamente a esta actividad asistencial, el Prof. Carracedo realiza una importante labor investigadora, dirigiendo un equipo muy numeroso y puntero. Dentro de los numerosos tipos de patologías que se estudian en la Fundación, sus principales áreas de interés son: la genómica del cáncer hereditario, y la de las principales enfermedades psiquiátricas. También trabaja en la genómica de algunas enfermedades neurológicas, oftalmológicas y cardiovasculares.

Desde el año 2002, el Prof. Carracedo es Director del Centro Nacional de Genotipado en Santiago de Compostela, dependiente del Instituto de Salud Carlos III, que es uno de los tres que existen actualmente en España. También en el campo de la investigación cabe destacar que el Prof. Carracedo es, desde el año 2007, Director de un Grupo de Investigación en el Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras, más conocido por su acrónimo CIBERER.

El grupo de investigación que dirige, Grupo de Investigación de Medicina Xenómica, lo constituyen unas cien personas de más de diez países diferentes, entre los que hay 10 investigadores principales con una notable actividad científica independiente.

Hablar de las publicaciones científicas del Prof. Carracedo me llevaría varias horas de las que, afortunadamente para ustedes, no dispongo. Por lo tanto tengo que resumir, pero les anticipo que se van a quedar igualmente impresionados:

Ha escrito 10 libros y publicado más de 500 artículos científicos en revistas con impacto reconocido por el SCI. Entre ellos, tiene artículos en *Nature*, *Science*, *Nature Genetics*, revista de máximo impacto y con los últimos artículos publicados en cada una en el año 2013), además tiene publicaciones en las revistas científicas más relevantes en las áreas de cáncer y medicina forense.

Es editor de la revista “*Forensic Science International Genetics*”, que por cierto es la que tiene el mayor factor de impacto en el área de la medicina forense). Además es miembro del consejo editorial de 15 revistas internacionales en las áreas de genética y de medicina forense.

De acuerdo con Thomson y Reuters (*Web of Knowledge*) el grupo de investigación que dirige es, en el último decenio evaluado (2001-2011), el primero a

nivel mundial en número de citas en el área de la Medicina Forense. En esa misma revisión el Prof. Carracedo figura como el autor con más artículos, más citas y mayor índice H en el área (índice H global 52). Creo que no hace falta decir mucho más sobre sus logros científicos para valorar la trayectoria de nuestro conferenciante.

Sus principales líneas de investigación actuales incluyen la farmacogenómica (tema sobre el que versará la conferencia de hoy), la genética del cáncer y la genética de enfermedades psiquiátricas que se inician en la edad infantil, entre otras.

Desde el punto de vista académico, el Prof. Carracedo ha dirigido o codirigido casi 80 Tesis Doctorales, todas evaluadas con la máxima calificación y más de 20 con Premio Extraordinario del Doctorado.

El Prof. Carracedo es actualmente miembro del *Board* de varias sociedades científicas nacionales e internacionales. Dichas sociedades pertenecen a las áreas de Medicina Forense, Genética Humana, Farmacogenómica y Cáncer Hereditario.

También es miembro de organismos reguladores nacionales e internacionales, entre los que destaco la Agencia Europea del Medicamento, el “Forensic DNA Regulator” del Reino Unido, la “DNA International Society for Forensic Genetics”, la Comisión Nacional para el uso forense del ADN, España, el Comité de la Cruz Roja Internacional, el Consorcio Internacional de Enfermedades Raras, etc. Son demasiados para nombrarlos todos.

El Prof. Carracedo pertenece al Comité Asesor de más de diez Institutos de Investigación, tanto nacionales como internacionales, entre los que destacan el Comité Asesor de la Ministra de Sanidad, el de la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia.

#### Capítulo Premios...

No sería normal que un investigador de la categoría del Prof. Carracedo no hubiera recibido honores institucionales en forma de premios. Como tampoco es normal el número de los que le han concedido...

Menciono solamente algunos de ellos. Recibió la Medalla de Oro y Plata de Galicia Extraña (la de bronce se la debieron dar a otro), Premio “Rey Jaime I de investigación”, Medalla Adelaide, Medalla Galien, Premio Galicia de Investigación, Medalla Castelao, Premio “Novoa Santos”. Es poseedor de las Cruces al Mérito Policial y al Mérito de la Guardia Civil, Premio “Fernández Latorre”, Premio “Prismas de Divulgación”, Premio “Gallego del Mundo”, Premio “SERenidade”, Medalla Tierra de Xallas (su comarca natal). Hay algunos otros, pero debo ir terminando.

El Prof. Carracedo es, además, Doctor Honoris Causa por varias universidades en Europa y América

El Prof. Carracedo está casado con Montse y tiene dos hijos: Guillermo, médico y gran aficionado a la pesca... (los genes de nuevo!!) y Mar, cuyo bonito nombre no hace falta explicar por qué fue elegido.

Conocí al Prof. Carracedo allá por el año 1996, en una Jornada de Genética en el Hospital San Pablo de Barcelona. El no se acuerda, pero yo, casi recién regresado de los Estados Unidos, sí recuerdo el sentimiento de admiración que tuve por él tras escuchar cómo explicaba sus conocimientos. Desde entonces y tras numerosos encuentros en foros científicos genéticos, no he dejado de seguir su trayectoria viendo su nombre en proyectos, publicaciones y puestos de gran responsabilidad. Todo ello sumado a la amistad que al final creo que hemos forjado.

No podía dejar de mencionar en público mi agradecimiento por su apoyo y ayuda cuando, como Presidente de la AEGH, se lo pedí para luchar por conseguir que en España se reconociera la Especialidad de Genética. Angel, parece que la tenemos ya muy cerca... Gracias.

El Prof. Carracedo va a disertar sobre “Variabilidad genética humana y respuesta a fármacos”, un tema novedoso y con un gran potencial en lo que será la base de la llamada “Medicina personalizada”.

Como el Prof. Carracedo dice habitualmente, citando a Sir *William Osler*, la variabilidad es la ley de la vida. Los estudios que inició ya en su Tesis sobre la variabilidad de las enzimas son ya cuerpo de doctrina. Como él señaló entonces: los polimorfismos en transportadores y metabolizadores para la prescripción y dosificación de muchos fármacos, y los biomarcadores para la selección de medicamentos eficaces en cáncer, son solamente algunos ejemplos de una nueva era terapéutica.

Estamos ante el reto de conseguir mejores fármacos cuya eficacia y reacciones adversas se puedan predecir con más precisión que en la actualidad, mediante biomarcadores de eficacia y seguridad en su traslación a la clínica, pero, sobre todo prevenir la toxicidad en los pacientes cuya seguridad está comprometida respecto a esos fármacos por sus particulares características genéticas.

Todo ello cambia aquel concepto, un tanto simple, de “Medicina a la carta”, donde un paciente presentaría su código genético y se diseñaban “sus medicamentos particulares”, por el más actual y realista de “Medicina personalizada” de la que ya hoy tanto se habla y donde se escogen entre los medicamentos disponibles los que se ajusten en indicación y posología a las características particulares de cada paciente.

Como el Dr. Carracedo demostrará muy bien en su conferencia, disponemos de nuevos conocimientos en el campo de la genética que requieren una

interpretación y manejo profesional especializado, tanto de los aspectos púramente médicos y asistenciales, como los éticos y legales. La próxima y esperada creación de la Especialidad de Genética en España probablemente ayudará a que los enfermos y sus familias reciban la información y terapias adecuadas para sus padecimientos.

Muchas gracias.

HE DICHO.

SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 3 DE ABRIL DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

PREDICCIÓN, PREVENCIÓN  
Y ATENCIÓN AL PARTO PRETÉRMINO

POR EL  
PROF. DR. D. ERNESTO FABRE GONZÁLEZ  
CATEDRÁTICO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA FACULTAD  
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.  
JEFE DE SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DEL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO “LOZANO BLESA” DE ZARAGOZA.

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



Excmo. Sr. Presidente

Excma. Sra. Consejera de Educación

Dignísimas autoridades

Excmos. e Ilmos. Sras. y Srs. Académicos

Señoras y Señores, queridos amigos

Buenas tardes.

En primer lugar, debo expresar mi gratitud hacia esta Real Academia por otorgarme el privilegio de presentar al Profesor D. Ernesto Fabre González, persona a la que desde hace años me une una entrañable y fraternal amistad.

Este encargo supone para este octogenario un gran reto, ya que es de todos conocido el aforismo psiquiátrico de que lo afectivo es lo efectivo de la personalidad. Por ello, en este momento me embarga una considerable emoción que puede determinar que mi exposición no esté a la altura de la persona presentada.

Por ello, y por numerosas razones, quizá no sea yo la persona más indicada para intentar, de un modo breve y esquemático, esbozar la personalidad y la obra de alguien que es un hermano, menor en edad, pero que siempre me superó en conocimiento, saber estar y saber hacer, culminando el principio básico de la enseñanza, a saber, superar al predecesor, que es lo que determina el avance científico.

Pueden Uds. Deducir que 35 años de diaria convivencia dejan un poso de vivencias, recuerdos y hechos imposible de encerrar en unos pocos minutos.

Nace Ernesto Fabre mediado el pasado siglo en el seno de una familia residente en el popular barrio de La Guindalera de la Capital del Reino, una de cuyas calles principales, que tantas veces recorrió, lleva el nombre de Pilar de Zaragoza, hecho premonitorio de su futuro destino.

Cursa sus estudios primarios y secundarios en el colegio Calasancio de las Escuelas Pías, lo que le infundirá el carácter del centro, en aquel momento, uno de los pioneros de Madrid.

Supera el Preuniversitario, la licenciatura y el doctorado en la Universidad Complutense con excelentes calificaciones.

Conocí a Ernesto Fabre a finales de la década de los 60, cuando él era un jovencísimo estudiante y yo Profesor Agregado en el Departamento de Obstetricia y Ginecología que dirigía el Prof. Botella, en aquel momento Rector de la Universidad Complutense. Quizá él no lo recuerde pero ese primer contacto dejó en mí una considerable impresión. Él disfrutaba de una beca salario que, además de a unas muy exigentes calificaciones, obligaba al becario a dedicar unas determinadas horas semanales al Departamento de acogida. En ese momento de presentación le dije: “queda Ud. aceptado, pero debe quedarle claro que le exigiré las horas reglamentadas”. A lo que el fríamente respondió: “Ud no me conoce, pero no tendrá necesidad de recordármelo”, como así fue dada su dedicación.

Desde ese instante se incorporó a la unidad de fisiopatología fetal, donde con toda rapidez se integró en el equipo siendo un auténtico maestro en el manejo del Astrup y de los cardiotocógrafos.

Por ello, no dudé un instante para, en cuanto terminó su residencia, incorporarlo al Departamento de Obstetricia y Ginecología de la universidad de Zaragoza, incorporación de la que todos nos hemos beneficiado y de modo especial varios miles de mujeres.

El Profesor Fabre es una persona serena, sensata, responsable, reflexiva, tenaz y perseverante que, cuando aborda un problema, lo sigue y persigue indagando hasta sus últimas consecuencias.

De ello es un claro ejemplo su tesis doctoral. Cuando el Profesor Botella le asignó el tema, lo hizo conscientemente, condecorador de las cualidades del joven doctorando y asignándole una tarea donde habían fracasado tentativas anteriores. Se trataba de un arduo cometido. Debía efectuar planimetría placentaria, conociendo el volumen de la placenta y ulteriormente relacionar la superficie de intercambio gaseoso con otros parámetros como cardiotocograma, pH en sangre fetal etc. En síntesis, una verdadera labor de chinos que Ernesto culminó felizmente tras maratónicas sesiones de trabajo. Al mismo tiempo, recordando su etapa anatómica realizó excelentes moldes vasculares de la placenta.

Para no fatigar a los oyentes reduciré a simples guarismos la vida profesional del Profesor Fabre:

## **ASISTENCIA**

- Alumno Interno (Profs. Orts Llorca y Botella, Universidad Complutense)
- MIR Hospital Clínico de San Carlos
- Jefe de Sección Hospital Clínico Lozano Blesa

- Jefe de Servicio Hospital Clínico Lozano Blesa
- Especialista de Obstetricia y Ginecología de la Seguridad Social (oposición nacional).

## **DOCENCIA**

- Profesor Ayudante de clases prácticas
- Profesor Adjunto (concurso-oposición nacional)
- Profesor Agregado (concurso oposición nacional)
- Catedrático (1983)

Vicedecano jefe de estudios

Vicedecano de investigación

Presidente de la comisión de docencia

25 tesis doctorales Facultad de Medicina

2 tesis doctorales Facultad de Ciencias

Ha dirigido 25 cursos de doctorado

2 Master

106 publicaciones en Revistas Nacionales

15 publicaciones en revistas internacionales

185 comunicaciones a congresos nacionales

38 comunicaciones a congresos internacionales

136 ponencias a congresos nacionales.

25 ponencias a congresos internacionales

Es medalla de oro del Instituto Dexeus.

Editor de 19 libros, entre ellos el "MANUAL DE ASISTENCIA

AL EMBARAZO PARTO Y PUERPERIO NORMALES Y PATOLOGICOS". Desde 2.006 es coautor, Junto a González Merlo y Lailla del "TRATADO DE OBSTETRICIA Y DEL TRATADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA S.E.G.O."

Colabora con 88 capítulos en diferentes libros

Ayudas a la investigación 8

Fundación Areces

Ministerio de Educación y Ciencia

Instituto Carlos III

Fundación Reina Sofía

4 con la DGA

De sus publicaciones y actividad se deduce su dedicación preferente a la medicina materno-fetal, materia en la cual se ha convertido en una autoridad, tanto a nivel nacional como internacional.

Y su calidad es incuestionable, al margen del pretencioso "factor impacto" impuesto por los anglosajones. Un estudio brillante lo es independientemente del idioma en que esté escrito. Recuerden el Caso de Banting y Best al intentar comunicar la obtención de insulina, por primera vez.

Esta especial dedicación a la Medicina Perinatal, al fin y a la postre, es la consecuencia de aquella Maternidad Provincial que en 1956 inició el estudio de la mortalidad perinatal, expuesta en 1960, a través de los resultados de 594 autopsias fetales. La tasa de pérdidas perinatales era del 40 ‰. Curiosamente sólo el 5 ‰ de los partos tenían consultas prenatales en el Centro. Bastó tomar medidas elementales para que en 1965 la mortalidad se redujera al 21 ‰ y que en la actualidad se encuentre en torno al 6 ‰.

Tengo la convicción de que Ernesto Fabre ha efectuado un pacto, bien sea con el Sumo Hacedor o con el Diablo ya que logra que el día tenga más de 24 horas. Por otro lado, estuvo semanas, incluso meses, tirándole de las barbas a San Pedro, pero siempre en el instante decisivo efectuaba un regate de modo que el cancerbero del Empíreo se quedaba con un palmo de narices

Si este profesional ha podido efectuar esta gran labor se debe a la aquiescencia, tolerancia y paciencia de Luisa, su esposa, con la cual compartimos no pocas horas de zozobra y de sus hijas Marta y Blanca, a las que hemos privado de muchas horas de convivencia con su marido y padre. Gracias por ello.

Mejor y más demostrativo que cuanto pueda yo decirles será escuchar al Profesor Fabre.

Querido Ernesto se bienvenido a esta casa, y perdona que mi exposición no alcance la altura que mereces.

## **PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO**

### **1. INTRODUCCIÓN**

La prematuridad es el principal problema al que se enfrentan la perinatología. Se estima que es responsable de cerca del 70% de la morbilidad neonatal. En España del 7 al 10% de las gestaciones finalizan antes del término, lo que supone el nacimiento cada año de 35.000 a 50.000 niños pretérmino, con las implicaciones sanitarias, económicas y sociales que tal hecho implica. Aunque el mayor coste por prematuro se concentra en los prematuros extremos, el coste de los prematuros tardíos (entre la 34ª y 36ª semanas) no es despreciable, al ser un número mucho mayor.

La amenaza de parto pretérmino (APP) (aparición de dinámica uterina con cambios cervicales antes de la 37ª semana) es la primera causa de ingreso hospitalario durante la gestación, excluyendo el parto a término, y del 20 al 30% finalizaran su gestación con un parto pretérmino, lo que duplica o triplica el riesgo en relación con la población general, siendo un grupo con peor resultado perinatal<sup>1</sup>.

La etiología del parto pretérmino en un 50% es idiopática, en un 25% se produce en relación con la rotura prematura de membranas y el 25% restante se debe a una indicación médica de finalizar la gestación y/o iatrogénica. Las hipótesis más recientes sugieren que el parto pretérmino podría ser la vía común de múltiples situaciones como la insuficiencia cervical, alteraciones genéticas inmunitarias, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fetal, déficit de progesterona u otras.

Tanto las gestaciones múltiples como el parto pretérmino tras la rotura prematura precoz de las membranas amnióticas tienen una etiopatogenia diferente del resto de los nacimientos pretérmino. Por esta razón nos centramos, principalmente, en la prevención del parto pretérmino en gestaciones únicas con membranas íntegras. Se han estudiado numerosos métodos de prevención primaria, secundaria y terciaria del parto pretérmino; algunos han demostrado su eficacia en circunstancias concretas, mientras que para otros es nula.

## **2. PREVENCIÓN PRIMARIA**

La prevención primaria se lleva a cabo eliminando los factores que puedan causar la enfermedad, antes de que sean efectivos. La intervención ocurre antes de que la enfermedad exista; su objetivo es impedir o retrasar su aparición.

- Idea principal: eliminar las causas.
- Objetivo: disminuir la incidencia.
- Aplicación: en el período prepatogénico (antes del inicio de los estímulos inducidos por los factores etiológicos que provocan la enfermedad). En la clínica son el conjunto de actuaciones dirigidas a impedir la aparición o disminuir la probabilidad de padecer una enfermedad determinada.

Las estrategias de prevención primaria están dirigidas a todas las mujeres embarazadas. Desafortunadamente, la mayoría de las intervenciones de prevención primaria destinadas a la prevención de parto pretérmino o bien no ha sido eficaces o no están bien estudiadas.

### **2.1 Planificación familiar**

No hay ensayos clínicos. Se recomienda cuando sea posible: 1) Evitar las gestaciones en los extremos de la edad reproductiva, 2) Que el intervalo intergenésico sea de 18 a 23 meses, y 3) Promover las medidas que disminuyan las gestaciones múltiples tras reproducción asistida.

### **2.2 Estilo de vida**

No existen ensayos clínicos. Se recomienda: 1) Evitar el consumo de drogas ilegales, 2) Evitar las infecciones de transmisión sexual como clamidias, gonorrea, sífilis y virus de la inmunodeficiencia humana. No existen estudios sobre la modificación de otros riesgos potenciales, como el trabajo físicamente exigente, bipedestación prolongada y el trabajo nocturno. No hay ensayos clínicos sobre la eficacia de la prevención de parto pretérmino con suplementos vitamínicos, magnesio o ácidos grasos omega-3.

## **3. PREVENCIÓN SECUNDARIA**

La prevención secundaria consiste en detectar y aplicar tratamiento a las enfermedades en estadios muy tempranos. La intervención tiene lugar al principio de la enfermedad, siendo su objetivo impedir o retrasar su desarrollo.

- Idea principal: diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad.
- Objetivo: disminuir la prevalencia de la enfermedad.

- Aplicación: en el período preclínico (cuando aún los síntomas y los signos no son aparentes, pero existen en estado subclínico). En la clínica son el conjunto de actuaciones dirigidas a detener la evolución de la enfermedad, detectando precozmente el proceso patológico y utilizando medidas para impedir su progresión.

### **3.1 Consumo de Tabaco**

Se estima que entre el 10-15% de los partos pretérmino están relacionados con el consumo de tabaco. Las intervenciones para promover el abandono del hábito de fumar durante el embarazo consiguen una disminución del 6% de fumadoras, una reducción del 16% en el parto pretérmino y del 19% en los neonatos de bajo peso<sup>2</sup>. El uso de material escrito y las terapias cognitivas para dejar de fumar son eficaces durante la gestación. Si este enfoque no es suficiente se debe considerar la terapia de reemplazo con nicotina, si bien la seguridad de la nicotina y bupropión durante la gestación no ha sido suficientemente evaluada.

### **3.2 Reposo materno**

El reposo en cama se suele recomendar a las mujeres con riesgo de parto pretérmino. La actividad uterina disminuye con el reposo y aumenta con el ejercicio. Sin embargo no hay evidencia que demuestre una menor incidencia del parto pretérmino asociado con el reposo en cama. El reposo en cama prolongado se asocia con una mayor incidencia de complicaciones, aumentando la incidencia de enfermedad tromboembólica, además de causar atrofia muscular, descompensación cardiovascular, desmineralización ósea, intolerancia a la glucosa, pirosis, estreñimiento, cefalea, mareos, fatiga, depresión y ansiedad.

### **3.3 Suplementos nutricionales**

Los estudios prospectivos no han confirmado las hipótesis generadas por los estudios observacionales que sugerían una disminución del parto pretérmino en las mujeres que tomaban suplementos nutricionales durante la gestación.

- Las proteínas, los suplementos calóricos, los de calcio<sup>3</sup>, de vitaminas antioxidantes C y E no reducen la tasa parto pretérmino<sup>4</sup>.
- Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 reducen los niveles de citoquinas proinflamatorias. Dos ensayos aleatorios con suplementos de ácidos grasos omega-3 en mujeres con el antecedente de parto pretérmino y gestación única parecen reducir un 46% el riesgo de nacimiento pretérmino antes de la 37<sup>a</sup> semana y un 68% antes de la 34<sup>a</sup> semana<sup>5</sup>.

Sin embargo otros estudios no encuentran diferencias sobre la tasa de nacimientos pretérmino ni en las gestaciones únicas ni en las múltiples.

### **3.4 Enfermedad periodontal**

Parece existir un incremento del riesgo de parto pretérmino relacionado con la existencia de enfermedad periodontal durante la gestación. Su tratamiento se ha propuesto como una medida para reducir la incidencia de parto pretérmino. Sin embargo, las evidencias recientes no apoyan la eficacia de esta medida para reducir la incidencia de parto prematuro<sup>6</sup>.

### **3.5 Tratamiento antibiótico**

Existe una asociación firme entre los mecanismos de inflamación y la génesis del parto pretérmino. Se ha estudiado ampliamente el tratamiento con antibióticos para disminuir el riesgo de parto pretérmino tanto en situaciones de colonización como de infección del tracto genitourinario con los siguientes resultados:

El ensayo ORACLE II demostró la ineficacia del tratamiento antibiótico sobre el parto pretérmino. Las mujeres con membranas íntegras y con amenaza de parto pretérmino se asignaron al azar al tratamiento con distintas combinaciones de eritromicina, amoxicilina-ácido clavulánico y un placebo cuatro veces al día durante 10 días. Aunque el tratamiento antibiótico se asoció con una menor incidencia de infección materna, ninguno de las pautas antibióticas disminuyó la incidencia de parto prematuro<sup>7</sup>. Un estudio a largo plazo de 3.196 niños del estudio ORACLE II a los 7 años de edad encontró que aquellos que habían recibido eritromicina, sola o en combinación con amoxicilina, fueron significativamente más propensos a desarrollar parálisis cerebral<sup>8</sup>. Se ha especulado con que el tratamiento antibiótico pueda enmascarar los signos de infección intrauterina retrasando el nacimiento de un feto infectado.

El tratamiento indiscriminado con antibióticos en la APP con membranas íntegras no reduce el parto prematuro espontáneo ni mejora la morbimortalidad neonatal, posiblemente por la etiología multifactorial del proceso, en la que el origen infeccioso es responsable únicamente del 10%-12% de los casos. Además, existen indicios de que el tratamiento indiscriminado con antibióticos en pacientes con APP y membranas íntegras puede presentar efectos adversos a los 7 años de vida en los niños que fueron tratados intraútero. Puesto que en el 10%-12% de las pacientes con parto prematuro espontáneo podemos identificar como causa una infección intraamniótica subyacente, el tratamiento antibiótico podría tener un importante papel en aquellas gestantes con alta sospecha de infección intraamniótica como causante del cuadro clínico<sup>9</sup>.

### 3.6 Progesterona

Varios estudios han demostrado que el uso profiláctico de la progesterona reduce la tasa de parto pretérmino en mujeres con embarazo único y el antecedente de parto pretérmino espontáneo<sup>10</sup> o con un cuello uterino corto identificado en la ecografía transvaginal (inferior a 15 mm a la 24ª semana de gestación)<sup>11</sup>. Tanto la progesterona natural micronizada (200 mg por vía vaginal al día) como la administración intramuscular 17 alfa-hidroxiprogestero sintético (17-OHPC) (250 mg im semanales desde la 16ª hasta 36ª semana) han demostrado su eficacia.

Una revisión Cochrane publicada en 2013 resumió los efectos de la progesterona en las mujeres con antecedentes de parto pretérmino (11 ensayos clínicos incluyendo a 1.899 pacientes). La progesterona se asoció con un menor riesgo de parto pretérmino antes de la 34ª semana (RR 0,31; IC del 95%: 0,14 a 0,69) y mortalidad perinatal (RR 0,50; IC 95% 0,33- 0,75). También se redujeron las tasas de nacidos de bajo peso al nacer, enterocolitis necrotizante, mortalidad neonatal y de ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales<sup>12</sup>.

En las gestaciones asintomáticas de un solo feto con cuello uterino corto ( $\leq 25$  mm), la progesterona vaginal reduce el parto pretérmino y la morbilidad y mortalidad neonatal. En un meta-análisis de cinco ensayos clínicos (775 mujeres, 827 neonatos) la tasa de parto pretérmino antes de la 33ª semana fue significativamente menor en las mujeres que recibieron progesterona vaginal (12,4% frente a 22,0%; RR 0,58; IC del 95%: 0,42-0,80; número necesario a tratar 11); el efecto fue independiente al antecedente de parto pretérmino<sup>13</sup>. En los embarazos múltiples, varios ensayos clínicos han informado del fracaso tanto de la progesterona micronizada vaginal como de la 17-OHPC para disminuir la tasa de nacimientos pretérminos en las gestaciones gemelares<sup>14</sup>.

### 3.7 Cerclaje cervical

En las gestantes con el antecedente de tres o más pérdidas fetales en el segundo trimestre el cerclaje disminuye la incidencia de parto antes de la 37ª semana del 53% al 32% y antes de la 32ª semana del 32% al 15%<sup>15</sup>. No existe evidencia que apoye la realización del cerclaje en otras indicaciones clásicas como son la conización previa, anomalías müllerianas, exposición a dietilestilbestrol o el síndrome de Ehlers-Danlos. Cuando en la exploración física se tacha una dilatación cervical igual o superior a 1 cm entre la 14ª y 26ª semana la realización de un cerclaje se asocia con una disminución de la tasa de prematuridad del 67 al 38%<sup>16</sup>.

El cuello uterino corto en la ecografía transvaginal en el segundo trimestre del embarazo predice el riesgo de parto pretérmino. Cuanto más corto es el cuello, mayor es el riesgo de nacimiento pretérmino. Se ha propuesto que en

esta situación se realice un cerclaje. No existe evidencia de que una gestante con una longitud cervical ecográfica igual o inferior a 25 mm pueda obtener un beneficio con un cerclaje, ni en gestación única ni en la múltiple. El único grupo que podría beneficiarse de un cerclaje serían aquellas gestantes con cérvix corto en la gestación actual y un parto prematuro previo<sup>17</sup>. En el grupo de gestación múltiple ni el cerclaje indicado por historia materna ni por estudio ecográfico mejora la tasa de prematuridad, al contrario, la empeora, por lo que el cerclaje en las gestaciones múltiples no se recomienda<sup>18</sup>.

### **3.8 Pesario cervical**

El cerclaje cervical es una técnica invasiva que requiere anestesia y puede asociarse con complicaciones. El pesario cervical de silicona ha sido probado como una alternativa simple, no invasiva, que podría reemplazar la sutura cervical invasiva.

El estudio PECEP (pesario cervical para evitar la prematuridad) fue un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y abierto realizado en 5 hospitales de España desde junio de 2007 a junio de 2010. Aquellas gestantes que presentaban una medición igual o inferior a 25 mm (entre la 18ª y 22ª semanas de gestación) a las que se trató con un pesario cervical redujeron el riesgo de parto pretérmino antes de la 34ª semana frente a las que mantuvieron una pauta expectante (6% vs 27%; OR 0,18; IC 95% de 0,08 a 0,37).

En los embarazos múltiples, el uso del pesario cervical fue estudiado en el estudio PrpTwin (Pessaries in Multiple Pregnancy as a Prevention of Preterm Birth) que concluyó afirmando que el uso del pesario no conducía a una reducción de la tasa de parto pretérmino antes de las 28ª, 32ª y 37ª semanas de gestación<sup>19</sup>, aunque sugería que en aquellas gestaciones gemelares con cuello uterino corto (< 38 mm) el pesario reducía de forma significativa la tasa de parto pretérmino antes de la 28ª y 32ª semanas de gestación. Sin embargo, un reciente ensayo clínico indica que el pesario cervical de silicona no reduce la tasa de parto pretérmino ni en las gestaciones gemelares no seleccionadas, ni en el subgrupo con cuello uterino corto<sup>20</sup>.

## **4. PREVENCIÓN TERCIARIA**

En la prevención terciaria la intervención tiene lugar en plena enfermedad, siendo su objetivo eliminar o reducir las consecuencias de la misma.

- Idea principal: reducir el daño mediante el tratamiento y la rehabilitación de una enfermedad establecida.
- Objetivo: disminuir la prevalencia de la enfermedad.

- Aplicación: en el período clínico (cuando los síntomas y los signos son aparentes). En la clínica son el conjunto de actuaciones dirigidas al tratamiento y rehabilitación de una enfermedad ya establecida, ralentizando su progresión y con ello la aparición o agravamiento de complicaciones, e intentando mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La prevención terciaria del parto pretérmino se basa el tratamiento de la APP con fármacos tocolíticos, en la inducción de la maduración pulmonar con corticoides, y en la prevención de la lesión cerebral con sulfato de magnesio.

#### **4.1 Fármacos tocolíticos**

##### *4.1.1 Tocolisis de choque*

El objetivo principal del tratamiento tocolítico es retrasar el parto al menos 48 horas con el fin de administrar un ciclo de corticoides y posibilitar el traslado de la gestante a un hospital que disponga de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, en el caso de que sea preciso. Los detractores de la tocolisis apoyan su argumentación en los resultados de diferentes estudios que demuestran que la tocolisis no ha sido capaz de mejorar los resultados perinatales<sup>21</sup>. Frente a esta postura hay que destacar que otros autores señalan cómo cada día que se prolonga la gestación en edades gestacionales precoces, entre la 23<sup>a</sup> y 26<sup>a</sup> semanas, la supervivencia se incrementa un 3% aproximadamente, de la misma forma que disminuye la morbilidad relacionada con la prematuridad<sup>22</sup>.

La efectividad de los tocolíticos disponibles es similar

- Atosiban: ofrece un muy buen perfil de seguridad para la paciente, aunque su coste es elevado.
- Ritodrine: es barato, pero presenta importantes efectos secundarios.
- Nifedipino: su administración es oral, pero presenta efectos secundarios maternos.
- Indometacina: su administración es rectal, y puede tener efectos adversos maternos y fetales.
- Óxido nítrico: no hay evidencias que justifiquen su utilización.

El tocolítico perfecto, eficaz en todas las situaciones clínicas y que carezca de efectos secundarios materno-fetales no existe aún. La selección de un principio activo para el tratamiento de la APP se debe basar en criterios de disponibilidad, eficacia, seguridad, comodidad (hechos que facilitan el cumplimiento del tratamiento) y coste. En ausencia de cualquier evidencia clara sobre qué tocolítico es más eficaz que otro, la seguridad es la razón más importante para elegir entre uno u otro<sup>23</sup>.

#### *4.1.2 Tocolisis de mantenimiento*

La tocolisis de mantenimiento puede definirse como el tratamiento farmacológico administrado tras el tratamiento de choque de la APP, cuando este ha tenido éxito. Su finalidad es evitar nuevos episodios de APP, con el consiguiente ingreso hospitalario, aunque probablemente el principal objetivo apunta a la prolongación de la gestación, con el fin de mejorar los resultados perinatales, sobre todo en casos de prematuridad extrema. Se ha empleado bastante durante años, aunque en la última década su uso ha descendido notablemente por la falta de evidencia del beneficio que proporciona dicha actitud terapéutica<sup>24</sup>.

El metaanálisis de Sánchez Ramos, publicado en el año 1999, incluye 20 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1.590 casos, en los que se compara la tocolisis de mantenimiento con la ausencia de tratamiento o placebo, y demuestra que la tocolisis de mantenimiento no es capaz de reducir la tasa de recidiva de APP, ni consigue retrasar el parto de forma significativa, con resultados perinatales similares en ambos grupos. El autor concluye que no está justificada la tocolisis de mantenimiento tras el tratamiento de choque de la APP<sup>25</sup>.

Muy recientemente se han publicado los resultados del estudio APOSTEL-II (Assessment of Perinatal Outcome with Sustained Tocolysis in Early Labor)<sup>26</sup> un ensayo clínico, doble ciego y controlado con placebo realizado para determinar si la tocolisis de mantenimiento con nifedipino reduce los resultados adversos perinatales debido a un parto prematuro. Los resultados perinatales adversos (muerte perinatal, enfermedad pulmonar crónica, sepsis neonatal, hemorragia intraventricular > grado 2, leucomalacia periventricular > categoría 1, o la enterocolitis necrotizante) fueron similares en ambos grupos.

Pero como en casi todos los problemas obstétricos, una cara de la moneda es la medicina basada en la evidencia y la otra es la decisión que tomamos en circunstancias especiales ni siempre contempladas en los ensayos clínicos que sustentan las recomendaciones generales, como son situaciones de urgencia y en embarazos con prematuridad extrema. Por lo tanto y aunque no se ha podido demostrar que, la tocolisis de mantenimiento rutinaria mejore los resultados perinatales, existen razones y situaciones que podrían justificar la terapia de mantenimiento de manera excepcional. Como son: APP recurrente y refractaria al tratamiento de choque, casos de prematuridad extrema, especialmente si se acompañan de situaciones desfavorables como, modificaciones cervicales, el prolapso de bolsa o la sobredistensión uterina. Si excepcionalmente, se utilizara una terapia de mantenimiento el fármaco de elección sería el atosiban, ya que posee una mayor eficacia, un mejor perfil de seguridad y ausencia de contraindicaciones<sup>27</sup>.

Las mujeres que han tenido un episodio agudo de APP tratado con tocolíticos con éxito son un grupo de riesgo de parto pretérmino y son pocos los

estudios que han analizado el uso de la progesterona después de una APP tratada con éxito, con muestras pequeñas y resultados conflictivos:

- Rozenberg<sup>28</sup> ha publicado en 2012 el resultado de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado que evalúa el uso de 17-OHPC para reducir la recurrencia y el riesgo de parto pretérmino en las gestantes tratadas con éxito de una APP. No se observaron diferencias entre ambos grupos en los días transcurridos hasta el parto o las tasas de parto antes de la 32<sup>a</sup>, 34<sup>a</sup> y 37<sup>a</sup> semanas de gestación o los resultados adversos perinatales.
- Palacio<sup>29</sup> ha realizado un ensayo clínico multicéntrico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en 12 hospitales de toda España para conocer si el tratamiento de mantenimiento con progesterona vaginal después de una APP detenida reduce la incidencia de parto prematuro antes de las 34 o 37 semanas de embarazo. Las gestantes con un embarazo simple en y APP tratada con éxito y con una edad gestacional entre 24 y 34 semanas y una longitud cervical inferior a 25 mm fueron asignadas al azar al grupo de estudio (progesterona vaginal 200 mg) o al grupo control que recibió cápsulas idénticas con un placebo, una vez al día hasta el parto o 36<sup>6</sup> semanas de gestación, lo que antes ocurriese. No hubo diferencias significativas entre la progesterona y los grupos de placebo en cuanto a la edad gestacional al momento del parto, parto < 34 semanas (7,9% frente 9,1%), o parto < 37 semanas (29,9% frente 25%). Los autores concluyen afirmando que la progesterona vaginal (200 mg día) administrados como tratamiento de mantenimiento después de un episodio de APP detenido con éxito con el tratamiento tocolítico, no prolonga el embarazo.

Estas observaciones sugieren que la progesterona puede tener un efecto inhibitorio sobre el proceso que conduce a la maduración cervical pretérmino, disminuyendo así el riesgo de parto prematuro, pero que una vez que el proceso patológico que conduce al parto pretérmino ha comenzado, la progesterona ya no es eficaz.

#### **4.2 Corticoides**

Las tres principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal en los recién nacidos pretérmino son el síndrome de distrés respiratorio, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante. Su incidencia disminuye a medida que aumentan las semanas de gestación al nacer de tal modo que en torno a la 30<sup>a</sup>-32<sup>a</sup> semanas, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante prácticamente desaparecen. El riesgo de síndrome de distrés respiratorio también disminuye con la edad gestacional, aunque sigue siendo una causa significativa de morbilidad hasta por lo menos la 34<sup>a</sup>

semana de gestación. Además de estas secuelas a corto plazo, a largo plazo se producen problemas muy importantes como parálisis cerebral, displasia broncopulmonar, malabsorción intestinal, déficits cognitivos y sensoriales, etc.<sup>30</sup>.

En 1972 Liggins y Howie<sup>31</sup> demostraron que el tratamiento con corticosteroides prenatales administrados a gestantes con amenaza de parto pretérmino reducía la incidencia del síndrome de distrés respiratorio y la mortalidad neonatal. Desde hace más de 30 años, la eficacia del tratamiento con corticosteroides prenatales ha sido confirmada por múltiples ensayos aleatorizados controlados con placebo. Este conjunto de datos fue reforzado en el año 2000 y posteriormente en una actualización en 2006, con la publicación de una revisión de la Biblioteca Cochrane, en la que se confirmó que el tratamiento con corticosteroides prenatales se asoció con una reducción global en el síndrome de distrés respiratorio, de la mortalidad neonatal y de la morbilidad asociada (hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y sepsis neonatal precoz)<sup>32</sup>.

Se recomienda la administración de un ciclo de corticosteroides a las mujeres embarazadas entre las 24-34 semanas de gestación que podrían presentar parto pretérmino en los siguientes 7 días. Existen dos pautas de administración de corticosteroides, siendo ambas igualmente válidas: 1) Betametasona (12 mg): vía intramuscular, 2 dosis separadas 24 horas, y 2) Dexametasona (6 mg): vía intramuscular, cada 12 horas hasta alcanzar 4 dosis.

No está clara la utilidad de un ciclo de recuerdo de corticosteroides para aquellas gestantes que ya recibieron en una ocasión corticoides ante una APP, pero que presentan un nuevo episodio de 1 a 2 semanas tras la primera dosis. La evidencia científica sobre los posibles beneficios y riesgos de las pautas repetidas de corticosteroides prenatales es controvertida, ya que aunque existe un posible beneficio en la repetición de dosis o ciclos (especialmente en la reducción y en la gravedad del síndrome de distrés respiratorio)<sup>33</sup>, hay datos que sugieren efectos nocivos sobre el feto con respecto a la mielinización cerebral, el crecimiento de los pulmones y la función del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (la supresión suprarrenal favorecería una restricción del crecimiento intrauterino). Diversos estudios ponen de manifiesto que los fetos expuestos a múltiples dosis de corticoides presentan una disminución de las medidas antropométricas al nacimiento, siendo esta relación dependiente de la dosis. En general, la administración repetida de corticosteroides prenatales puede considerarse si el tratamiento anterior dista más de 2 semanas, la edad gestacional es menor de 33 semanas, y la gestante presenta riesgo de parto pretérmino en los siguientes 7 días.

El uso de corticoides antes de la 24ª semana es también controvertido. Aunque existen datos que sugieren que la mortalidad neonatal y las secuelas

neurológicas disminuyen, ambas continúan siendo extremadamente elevadas y, por tanto, se impone un cuidadoso diagnóstico basado en los resultados perinatales de cada centro y su discusión con los futuros padres antes de su administración<sup>34</sup>.

### 4.3 Sulfato de magnesio

El uso del sulfato de magnesio para la prevención de las crisis convulsivas en pacientes con preeclampsia y más tarde como tocolítico en la amenaza de parto pretérmino permitió observar que los nacidos expuestos al sulfato de magnesio tenían menos probabilidades de desarrollar una parálisis cerebral que los nacidos, con una edad de la gestación similar, sin exposición al sulfato de magnesio.

Los estudios observacionales, la mayoría con muestras de pequeño tamaño, no proporcionaban una razón sólida para cambiar la práctica clínica. Sin embargo, sus datos sugerían un efecto protector del sulfato de magnesio frente a la parálisis cerebral en los nacidos de muy bajo peso y fueron la base para diseñar y desarrollar ensayos clínicos. Así, desde 2002 a 2008 se publicaron los resultados de cinco ensayos clínicos<sup>35,36,37,38,39</sup> que aportaron información sobre si el sulfato de magnesio podría prevenir la parálisis cerebral en los nacidos pretérmino. Además, en el año 2009 se publicaron tres metaanálisis, uno de los cuales evaluó 92 estudios entre los que se encontraban los cinco ensayos clínicos mencionados<sup>40,41,42</sup>.

La evidencia científica disponible sugiere que la administración a la madre de sulfato de magnesio antes de que ocurra el nacimiento pretérmino reduce el riesgo de parálisis cerebral en los neonatos que sobreviven. Para evitar un caso de parálisis cerebral relacionado con el nacimiento pretérmino es necesario tratar de 46 a 63 mujeres con parto pretérmino, dependiendo de la edad gestacional. El sulfato de magnesio, con las pautas recomendadas, no tiene efectos significativos sobre el riesgo de complicaciones maternas graves ni efectos adversos sobre el neonato. Tampoco se han descrito efectos adversos graves en mujeres tratadas simultáneamente con fármacos tocolíticos.

Sin embargo se debe advertir que la parálisis cerebral suele ser el resultado de múltiples factores que interactúan y no tiene su origen en una causa única, por lo que es poco probable que sólo la administración prenatal de sulfato de magnesio pueda prevenir todos los casos de esta enfermedad en los niños nacidos pretérmino. Aunque dado el impacto emocional, social y económico tan grande que conlleva, cualquier paso que sea capaz de prevenir la enfermedad es una contribución importante<sup>43</sup>.

## 5. PRETÉRMINO TARDÍO

Los niños que nacen entre la 34<sup>a</sup> y la 36<sup>o</sup> semanas de gestación se conocen como prematuros tardíos y representan alrededor del 75% de los nacimientos pretérmino. En la actualidad se mantiene una actitud de no intervención ante la amenaza de parto pretérmino por encima de la 34<sup>a</sup> semanas. No obstante, no podemos olvidar que los pretérmino tardíos presentan un mayor riesgo de morbilidad, incluyendo complicaciones respiratorias, inestabilidad térmica, hipoglucemia, ictericia nuclear, problemas de alimentación, ingreso en la unidad de cuidados intensivos y secuelas neurológicas en comparación con los nacidos a término. A largo plazo presentan un pequeño aumento en la tasa de discapacidad neurológica y de fracaso escolar, resultado un enorme impacto en el cuidado de la salud y los sistemas educativos<sup>44</sup>.

Es necesario tomar conciencia de la vulnerabilidad de este subgrupo de nacidos pretérmino, falsamente banalizado en los últimos años. Al parecer no existe beneficio en la administración de corticoides y en la tocolísis más allá de la 34<sup>a</sup> semana, pero hemos de tener en cuenta el incremento de morbilidad en esta edad gestacional a la hora de tomar la decisión de finalizar la gestación de forma iatrogénica por otros motivos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Espinoza J, Kusanovic JP, Kim CJ, et al. An episode of preterm labor is a risk factor for the birth of a small-for-gestational-age neonate. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:574.e1-574.e6
- 2 Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Intervenciones para promover el abandono del hábito de fumar durante el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 3 Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 4 Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006;354:1796-806.
- 5 Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:382-95.
- 6 Stamilio DM, Chang JJ, Macones GA. Periodontal disease and preterm birth: do the data have enough teeth to recommend screening and preventative treatment? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:93-4.

- 7 Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W., ORACLE Collaborative Group Broad-spectrum antibiotic for spontaneous preterm labour, the ORACLE II randomized trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357:989–94
- 8 Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008;372:1319-27.
- 9 Palacio Riera M, Sancha Naranjo M, Ruano García A, Cobo Cobo T. ¿Tiene algún papel el tratamiento antibiótico en la amenaza de parto pretérmino? En: Fabre E, Melchor JC, Martínez-Astorquiza T, Perales A (eds). Preguntas clave, respuesta concretas en Medicina Materno-Fetal. Tomo 2. Problemas del embarazo. Madrid: Springer Healthcare; 2013. 43-50.
- 10 Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379–85.
- 11 Fonseca EB, Celik E, Parra M, et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462–9.
- 12 Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 7:CD004947.
- 13 Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, Ó'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal Progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206:124.e1-19.
- 14 Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:2034-40.
- 15 MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomized trial of cervical cerclage. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100:516–23.
- 16 Pereira L, Cotter A, Gómez R, Berghella V, Prasertcharoensuk W, Rasanen J et al. Expectant management compared with physical examination-indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)-25(6/7) weeks: results from the EM-PEC international cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:483.e1-8.
- 17 Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasound: Meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 181–189
- 18 Packham K. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. "Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period". 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13571/56497/56497.pdf>.
- 19 Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1341-9.

- 20 Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Aug 28. pii: S0002-9378(15)00933-3. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.051.
- 21 Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 1999; 94 (5 Pt 2): 869-77.
- 22 Finnström O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr*. 1997; 86 (5): 503-11.
- 23 Palacio Riera M, Sancha Naranjo M, Ruano García A, Cobo Cobo T. En la gestante con amenaza de parto pretérmino, ¿qué fármaco tocolítico podemos utilizar? En: Fabre E, Melchor JC, Martínez-Astorquiza T, Perales A (eds). Preguntas clave, respuesta concretas en Medicina Materno-Fetal. Tomo 2. Problemas del embarazo. Madrid: Springer Healthcare; 2013. 43-50.
- 24 Palacio Riera M, Sancha Narajo M, Ruano García A, Cobo Cobo T. En la gestante con amenaza de parto pretérmino, ¿proporciona algún beneficio el tratamiento tocolítico de mantenimiento? En: Fabre E, Melchor JC, Martínez-Astorquiza T, Perales A (eds). Preguntas clave, respuesta concretas en Medicina Materno-Fetal. Tomo 2. Problemas del embarazo. Madrid: Springer Healthcare; 2013. 51-57.
- 25 Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (2): 484-90.
- 26 Roos C, Spaanderman ME, Schuit E, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Cornette J, et al; APOSTEL-II Study Group. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309 (1): 41-7.
- 27 Magdaleno F, Sancha M, López S, González A. Tratamiento tocolítico mas allá de las 48 horas en la amenaza de parto pretérmino. *Folia Clin Obstet Ginecol* 2011; 1 :3-24.
- 28 Rozenberg P, Chauveaud A, Deruelle P, Capelle M, Winer N, Desbrière R, et al; Groupe De Recherche En Obstétrique et Gynécologie. Prevention of preterm delivery after successful tocolysis in preterm labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206 (3): 206.e1-9
- 29 Palacio M, Cobo T, Antolín E, Ramírez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F, Bartha JL, Juan M, Martí A, Orós D, Rodríguez A, Scazzocchio E, Olivares JM, Varea S, PROMISE Collaborative Group. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labor (PROMISE Study): A randomized, double blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynec* 2013; 208: 1 SUPPL.1 (S10-S11)
- 30 Palacio Riera M, Sancha Narajo M, Ruano García A, Cobo Cobo T. En la gestante con amenaza de parto pretérmino, ¿la administración de corticosteroides disminuye el riesgo de complicaciones neonatales? ¿Y la administración de dosis repetidas? En: Fabre E, Melchor JC, Martínez-Astorquiza T, Perales A (eds). Preguntas clave, respuesta concretas en Medicina Materno-Fetal. Tomo 2. Problemas del embarazo. Madrid: Springer Healthcare; 2013. 59-67.
- 31 Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50 (4): 515-25.

- 32 Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD004454.
- 33 Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R; Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200 (3): 248.e1-9.
- 34 Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011; 306 (21): 2348-58.
- 35 Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (6): 1111-8.
- 36 Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290 (20): 2669-76.
- 37 Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for preeclampsia: outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007; 114 (3): 289-99.
- 38 Marret S, M'arpeu L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot MF et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG* 2007; 114 (3): 310-8.
- 39 Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359 (9): 895-905.
- 40 Costantine MM, Weiner SJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (2 Pt 1): 354-64.
- 41 Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 21; (1): CD004661.
- 42 Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200 (6) :595-609.
- 43 Palacio Riera M, Sancha Naranjo M, Ruano García A, Cobo Cobo T. En la gestante con amenaza de parto pretérmino, ¿la administración de sulfato de magnesio disminuye el riesgo de lesión neurológica del recién nacido ? En: Fabre E, Melchor JC, Martínez-Astorquiza T, Perales A (eds). Preguntas clave, respuesta concretas en Medicina Materno-Fetal. Tomo 2. Problemas del embarazo. Madrid: Springer Healthcare; 2013. 81-92.
- 44 Mally PV, Bailey S, Hendricks-Muñoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2010;40:218-33.



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 10 DE ABRIL DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

EL LADO OSCURO DEL GENOMA

POR EL  
DR. D. PEDRO MEDINA VICO  
GANADOR PREMIO RAMZ 2013.  
PROFESOR DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

SALUTACIÓN POR EL  
ILMO. SR. D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES  
ACADÉMICO NUMERARIO



Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza  
Excelentísimas autoridades

Excelentísimos e ilustrísimos señoras y señores académicos  
Señoras y señores

Es para mi un honor y un placer presentar al conferenciante de hoy el PROFESOR DOCTOR D. PEDRO MEDINA VICO, ganador del Premio REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA 2013 con su trabajo “LOS MICRO-ARNs EN EL DESARROLLO TUMORAL: VALOR PRONOSTICO; DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO”, presentado bajo el lema “SARAQUSTA” y que pronunciará la conferencia titulada “EL LADO OSCURO DEL GENOMA”

El Dr. Pedro Medina es Profesor Titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada y Jefe de Grupo de Investigación en el Centro de Investigación Genómica y Oncológica (conocido como GENYO) en dicha Universidad.

El *curriculum vitae* del Prof. Medina es ciertamente de excelencia y dada las limitaciones de tiempo de este acto, sólo podré desglosar los aspectos más importantes, que por cierto son numerosos.

Su interés por la investigación le viene ya de su época de estudiante en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada donde obtuvo una plaza de investigador pregrado entre los años 1998 y 2001, tras serle concedida una beca de iniciación a la investigación de la Universidad.

Tras finalizar sus estudios en dicha Facultad, el Profesor Medina se licenció con honores en Ciencias Biológicas en la Universidad de Granada en el año 2001. Su formación predoctoral fue intensa y la completó con estancias en centros nacionales e internacionales, destacando sus estancias en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas del Instituto de Salud Carlos III en Madrid y en el *Hubrecht Institute* de Utrech en Holanda, donde permaneció un año. Durante su trayectoria formativa obtuvo diferentes becas, todas tras convocatoria competitiva nacional, entre las que mencionaré una Beca de Colaboración del Ministerio de Educación (años 2000 y 2001), beca de formación de profesorado universitario, beca predoctoral del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas o una beca de formación de personal investigador.

Este periodo lo finalizó con la obtención del doctorado europeo en la Universidad Autónoma de Madrid en el año 2006. Ya en su etapa postdoctoral, el Prof. Medina obtuvo una beca postdoctoral del Ministerio de Educación en el año 2007 que disfrutó trabajando como investigador postdoctoral en la Universidad de Yale, en Estados Unidos.

En el año 2011 fue propuesto para el puesto de “*Assistant Professor*” en dos centros internacionales de excelencia: el *Anderson Cancer Center* en Houston (Estados Unidos) y el *Karolinska Institute* en Estocolmo (Suecia). En ambas decidió declinar la propuesta por motivos familiares.

Ese mismo año obtuvo el número 1 entre 235 aspirantes en una convocatoria competitiva nacional para ocupar una plaza de investigador del Programa “Miguel Servet”, del Instituto de Salud Carlos III, que decidió asimismo declinar, de nuevo por motivos familiares.

El año siguiente, 2012, volvió a conseguir una plaza de investigador, esta vez en el Programa “Ramón y Cajal” (no cabe duda que a todos los aragoneses nos llena de orgullo la nominación de programas de investigación tan prestigiosos con nombres de ilustres científicos nacidos en esta tierra). En esta ocasión sí la aceptó y así comenzó su carrera como investigador principal en su querida Universidad de Granada. Las raíces siempre nos llaman...

A partir de ese momento son numerosos los Proyectos de investigación, nacionales e internacionales, principalmente relacionados con el cáncer, en los que ha trabajado y de los que sólo voy a nombrar los más representativos en los que figuró como investigador principal: Proyecto de la “*Hope Founds for Cancer Research*” de Estados Unidos, en el que compartió liderazgo con el Dr. Frank Slack; Proyecto “*Campus of International Excellence in Biohealth*” en la Universidad de Granada; Proyecto de la “Fundación José Carreras” (el famoso tenor) en la Universidad de Munich (Alemania); Beca “*Marie Curie*”, integrada en el 7º Programa Marco de Investigación de la Unión Europea 2012; Proyecto del Programa Nacional de Proyectos de Investigación Fundamental no Orientada 2012, en el que se obtuvo un contrato de FPI.

El Prof. Medina ha sido conferenciante invitado en multitud de congresos, workshops, y reuniones científicas, tanto nacionales como internacionales. Entre todos destaca su participación como conferenciante inaugural, con la “*Keynote Lecture*” en el Congreso Alemán de Investigación Médica del Genoma en Berlín en el año 2010. También fue invitado en Congresos internacionales celebrados en Singapur, Basilea, y varias Universidades de Estados Unidos... En total, más de 40.

La formación académica postdoctoral del Profesor Medina destaca por la excelencia de los centros internacionales en los que recibió dicha formación

entre los que destacan la Universidad de Yale en Estados Unidos y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) en Madrid.

En el año 2012 obtiene de la ANECA su acreditación como Profesor Titular de Universidad del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Granada.

En el apartado de publicaciones, el Profesor Medina ha sido autor de más de 20 trabajos científicos, muchos de ellos en revistas de impacto indexadas en el JCI y firmando como primer autor. Entre las más representativas está una publicación en la prestigiosa revista "NATURE" en el año 2010, trabajo en el que figura como primer autor y que fue galardonado con el "Premio de Investigación Básica del *Yale Cancer Center*" de ese mismo año. También mencionaré varios artículos en revistas tan importantes como *Human Molecular Genetics* (factor de impacto de más de 7), *Nature Methods*, *Oncogene*, *Human Mutation*, *Cancer Cell*, etc. La mayoría de ellas relacionadas con los factores genéticos relacionados con el cáncer de pulmón.

Termino el breve desglose del amplio *curriculum vitae* del Profesor Medina con la mención a las Sociedades Científicas de las que es miembro: Asociación Española para la Investigación del Cáncer (ASEICA), desde 2003; USA *Postdoctoral Association* desde 2008; *New York Academy of Sciences*, también desde 2008; y de la Asociación Española de Genética Humana, desde 2011... Como ex-presidente de ésta última no me resisto a mostrar públicamente mi satisfacción por haber acogido al Dr. Medina durante mi mandato.

El trabajo por el que el Prof. Medina fue premiado por esta academia tenía como título "LOS MICRO-ARNs EN EL DESARROLLO TUMORAL: VALOR PRONOSTICO; DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO" presentaba el primer ratón genéticamente modificado en el que se demostró la importancia de un gen, denominado miR-21, en el desarrollo tumoral *in vivo* en todas las fases del desarrollo tumoral. El Profesor Medina y su grupo demostró con elegancia que este gen es un oncogen genuino de gran importancia en la aparición, desarrollo y mantenimiento de diferentes tipos de cáncer hematológico. Sus investigaciones concluyeron que la sobreexpresión de este gen produce una rápida regresión de estos tumores. Lo que resulta sorprendente de este hallazgo, sorprendente incluso para sus autores, es que en este y otros modelos experimentales, los múltiples procesos que intervienen en el desarrollo tumoral y que incluyen la acumulación de diferentes aberraciones genómicas y fenómenos epigenéticos, parecen estar regulados por un único oncogen. Es decir que el que podemos denominar "fenotipo tumoral" es mantenido por la expresión de uno o unos pocos oncogenes.

Entonces, ¿cuál sería la importancia de este hallazgo? La respuesta es que el modelo abre una puerta al diseño de terapias dirigidas a estos oncogenes. En este sentido, el trabajo del Profesor Medina sería el primer caso de "adicción oncogénica" de un ARN a un gen no codificante de proteína, lo que sentaría las

bases de la futura utilización terapéutica de micro-ARNs frente a ciertos tipos de cáncer. De hecho ya ha habido algunos ensayos recientes en este campo y los primeros datos apuntan a una mayor supervivencia de los pacientes tratados. En conclusión, los resultados del trabajo del Prof. Medina sugieren que la inhibición del oncogen miR-21 representa un potencial terapéutico en pacientes con cáncer.

La conferencia que hoy pronunciará el Profesor Medina se titula “EL LADO OSCURO DEL GENOMA”... Un título interesante y a la vez intrigante... un título que no puede dejar impasible a un genetista. Por ello no he resistido la tentación de recordarme a mí mismo y a todos ustedes que el genoma humano, a pesar de la enorme cantidad de luz (léase conocimiento) que en las últimas décadas ha traído la investigación genética y genómica y que ha permitido su casi completa lectura, a pesar de ello, insisto, aún quedan grandes claroscuros y enormes zonas de oscuridad completa, aún queda mucho por saber de lo que en un principio se denominó “ADN basura”, que incluía más del 90% de las secuencias del genoma humano, y que ahora estamos empezando a comprender que, como en todos los demás seres, la Naturaleza no desperdicia ninguno de sus recursos y el ADN humano no podía ser una excepción.

Estoy seguro que la conferencia del Profesor Medina nos traerá un poco más de luz para que podamos ver y entender mejor esos puntos oscuros que aún permanecen en nuestro propio genoma.

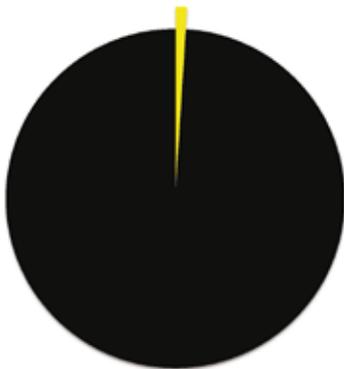


## PROYECTO GENOMA

Aunque el genoma se secuenció en el 2001 (borrador inicial) – 2003 (mapa final): actualmente aunque tenemos la información desconocemos en mayor medida para que se usa.



## GENOMA HUMANO

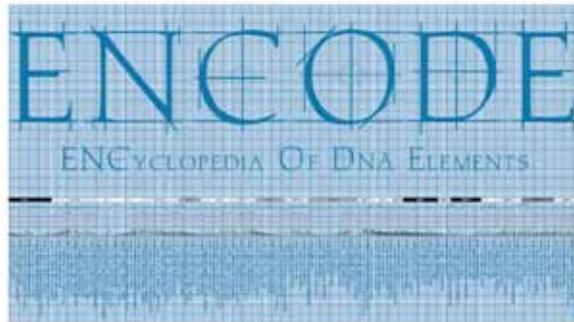


■ ADN codificante de proteínas

≈1%: Codifican proteínas, gran parte de las cuales desconocemos su función (20,000 -25000 genes).

■ ADN No codificante de proteínas

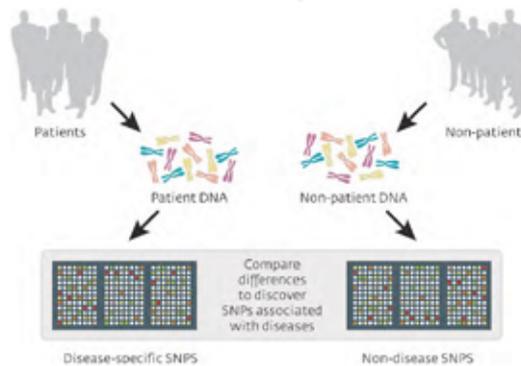
99%: No codifica proteína: desconoce su papel. Sin función, o se le atribuye un papel regulador...



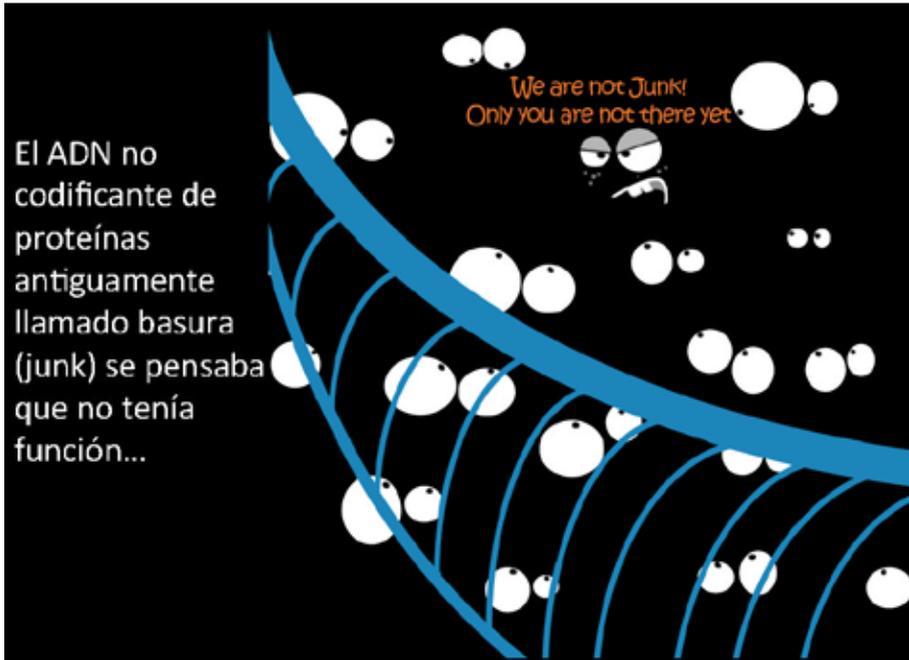
El proyecto ENCODE tiene como objetivo identificar todos los elementos funcionales en el genoma humano. (2003-actualidad).

- 80% genoma se transcribe y se le sugiere función biológica.
- 160,000 elementos diferentes que se transcriben por célula humana (sólo 10,000 codifican proteína).

### ¿Tiene interés biomédico este ADN no codificante de proteínas?



Los estudios de asociación del genoma completo (GWA) determinan que **la gran mayoría de mutaciones (88%) que causan enfermedad se sitúan fuera del ADN codificante** (Hindorff, L.A et al 2009).



**Parte del ADN no codificante se transcribe y genera especies de ARN no codificante:**

- rRNAs, tRNAs, snRNAs, etc.
- Transposable Elements (transposons, retrotransposons).
- Long Non Coding RNAs.
- Small RNAs: siRNA, piRNAs, miRNAs, etc.

## MicroARNs: la punta de lanza de la importancia del ARN no codificante de proteínas en medicina

- **Historia:** El descubrimiento del ARNi y los miARNs.
- **Introducción:** Los microARNs y el cáncer.
- **Experimentos propios:** Implicaciones de miR-21 en el desarrollo tumoral.
- **Aplicaciones de los microARNs a la oncología.**

## ARN en la regulación de la expresión génica

NATURE | VOL 392 | 29 FEBRUARY 1998

**letters to nature**

### **Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans***

Andrew Fire<sup>\*</sup>, SiQun Xu<sup>\*</sup>, Mary K. Montgomery<sup>\*</sup>, Steven A. Kostas<sup>\*†</sup>, Samuel E. Driver<sup>‡</sup> & Craig C. Mello<sup>‡</sup>

- 1998, *Nature*: La inyección de ARN de doble cadena en el gusano *C. elegans* producía una inhibición potente y específica a la cadena de ARN inyectada.

**Key experiments**

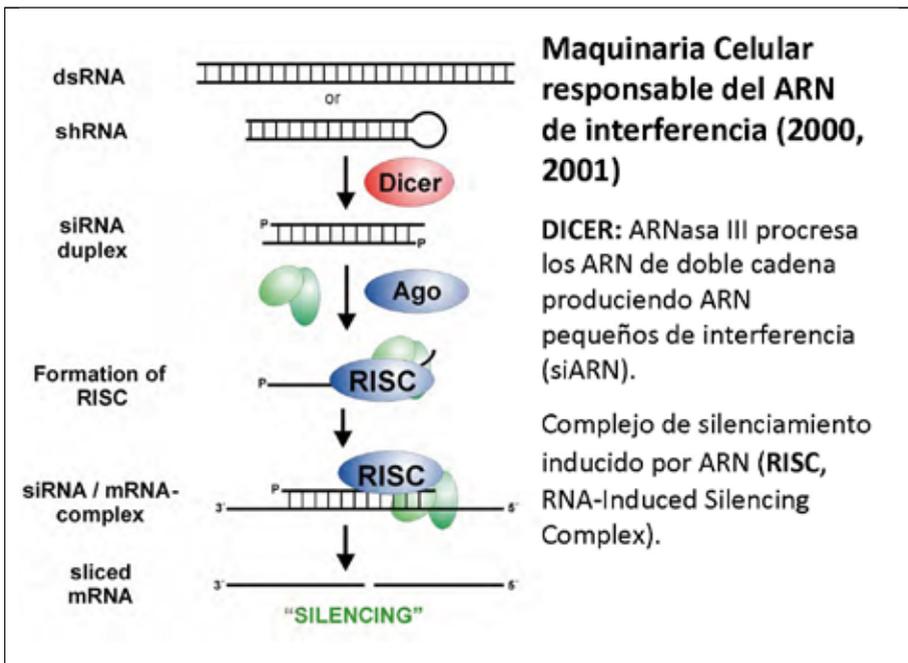
**Gene silencing**  
Fire and Mello injected RNA corresponding to a gene important for muscle function in the worm *C. elegans*.

Single-stranded RNA (sense or antisense) had no effect. But double-stranded RNA caused the worm to twitch in a similar way to worms that lack a functional gene for the muscle protein.

The diagram illustrates the key experiments in RNA interference. It shows three scenarios: 1) Sense RNA injection into a parent worm, resulting in offspring with no effect. 2) Antisense RNA injection into a parent worm, resulting in offspring with no effect. 3) Double-stranded RNA injection into a parent worm, resulting in offspring that exhibit twitching. A 3D model of double-stranded RNA is shown in the top right.

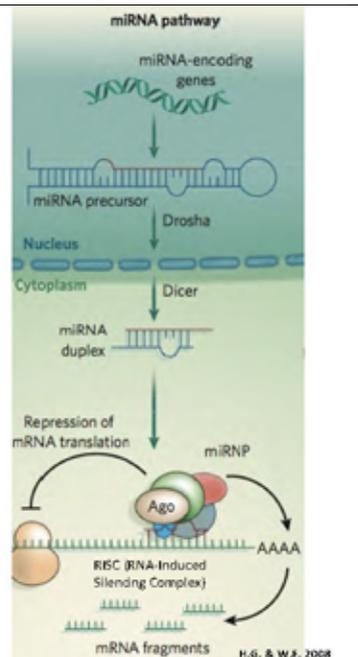
- La inyección de un gen que codifica una miofilamento (proteína muscular).
- La pérdida de expresión de esta proteína en *C. elegans* puede observarse *de visu* por la presencia de movimientos espásticos.

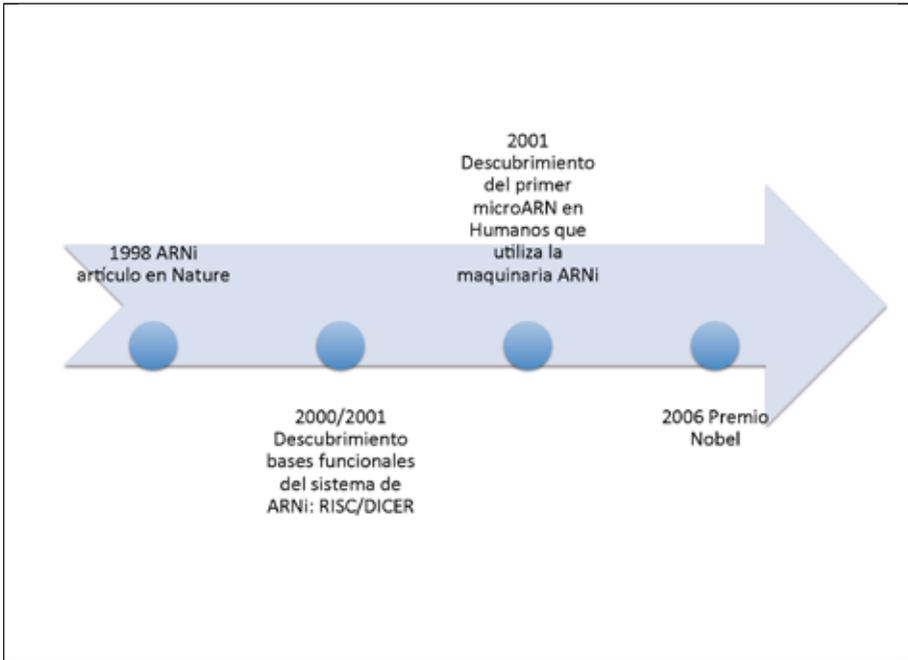
- El descubrimiento se extendió a otros modelos animales: **la era del ARN de interferencia**.
- Aplicación Experimental: La **inhibición específica** de la expresión de genes permite realizar ensayos de pérdida de función (*knockdown*) en virtualmente todos los genes codificantes de proteína.



### MicroRNAs (2001)

- ARN pequeños (18-20 nucleótidos).
- Endógenos (codificados por nuestros genes).
- Utilizan la maquinaria del ARN de interferencia (DICER y RISC).
- Actúan inhibiendo la traducción de la mayor parte de nuestros genes, uniéndose a la región del extremo 3' del ARN mensajero que los codifica.
- En nuestro genoma se han descubierto alrededor de mil de estos microARNs. Cada microARN puede controlar cientos de diferentes ARN mensajeros.





La revolución fue tan profunda que tan sólo 8 años después de la publicación de este artículo, se les concedió a los autores de este trabajo el premio Nobel de Medicina.

 **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006**  
Andrew Z. Fire, Craig C. Mello

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006

Nobel Prize Award Ceremony

Andrew Z. Fire

Craig C. Mello



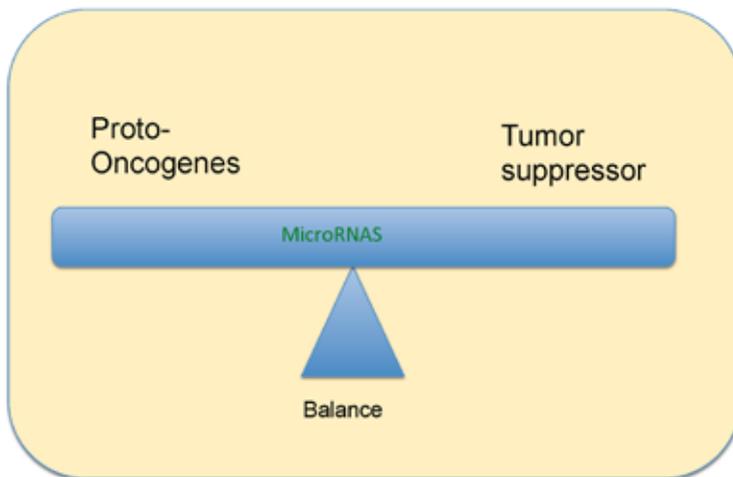
Photo: L. Cozzari  
**Andrew Z. Fire**



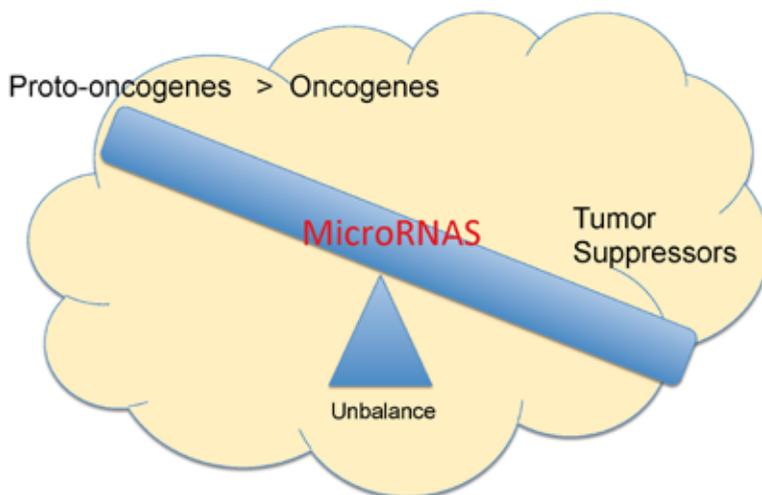
Photo: J. Milliken  
**Craig C. Mello**

## Implicaciones de los microARNs en el desarrollo tumoral

### MicroARNs como reguladores de la expresión génica y su papel en el cáncer.



### Pathological conditions > Cancer



### MicroARNs y Cáncer

- Componentes de la maquinaria celular que procesa los microARNs y los microARNs por sí mismos se han encontrado implicados en procesos que afectan a diversas patologías (entre las que se incluye el cáncer); como proliferación, diferenciación y apoptosis, etc.
- MicroARNs se han encontrado mutados o con expresión aberrante en cáncer.
- Algunos microARNs (oncomiRs) son capaces de regular genes que presentan un papel fundamental en el desarrollo del cáncer.

**Representative miRNA involved in cancer, proposed role (TS, tumor suppressor; OG, oncogen) and representative targets tested experimentally**

| miRNAs              | Role | Representative targets tested experimentally |
|---------------------|------|--|
| miR-15a miR-16-1    | TS   | BCL2   |
| let-7 family        | TS   | RAS family, HGMAZ, MYC, CDK6, CDC25          |
| miR-34 family       | TS   | E2F3, CDK4, CDK6, CCNE2, BIR3, DCR3, BCL2    |
| miR-17-92-1 cluster | OG   | E2f family                                   |
| miR-21              | OG   | PTEN, TPM1, PDCC4                            |
| miR-155             | OG   | TP53INP1                                     |
| miR-372 miR373      | OG   | LAST2  |

Medina PP & Slack FJ, Cell Cycle 2009

## Implicaciones de miR-21 en el desarrollo tumoral

### ***miR-21* & Cancer**

*mir-21* has oncogenic functions (cell lines studies):

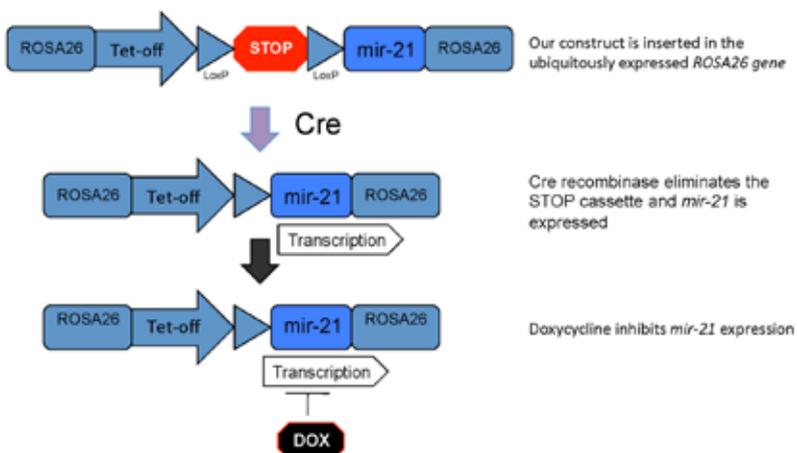
- Antiapoptotic factor (Chan Jaet al, 2005).
- Invasion (Chan Jaet al, 2005).
- Promoting growth (Si MI et al, 2007),
- Target tumor suppressors:
  - TPM1 (Zhu S et al, 2007).
  - PTEN (Meng F et al, 2007).
  - PDCD4 (Frankel, L. B. et al, 2008)

### To study *mir-21* oncogenic properties *in vivo*

Created a mouse model that over-expresses miR-21:

- Tissue specific (mediated by Cre)
- Inducible (Tet-off system).

### Transgenic Mouse to Over-express *mir-21*: Tissue specific & DOX inducibility (tet-off)





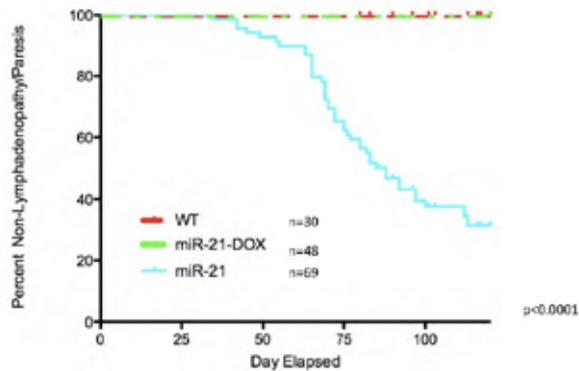
### ***mir-21*<sup>LSL-Tetoff</sup>/Nestin-Cre Clinical Signs (ranked by prevalence)**

- Enlargement of lymph nodes (lymphadenopathy)
- Enlargement of spleen (splenomegalia)
- Ruffled fur
- Paresis/Paralysis of the rear limbs
- Hunched posture
- Labored breathing
- Ataxia



**Clinical signs fit with leukemia/lymphoma**

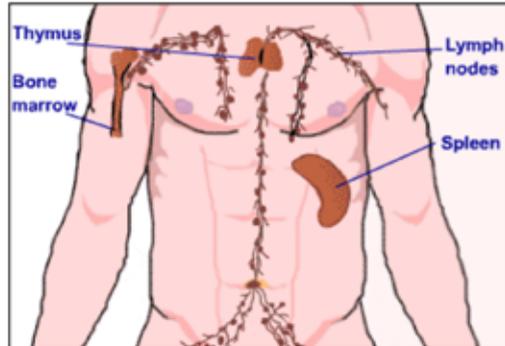
### **Phenotype Penetrance**



2/3 of the Nestin-Cre/*mir-21*<sup>LSL-Tetoff</sup> mice develop lymphadenopathy or paraparesis before 4 months of age. But none of the mice treated with DOX nor the wildtype siblings showed any symptoms

## Clinical signs fit with leukemia/lymphoma

### Hematopoietic organs

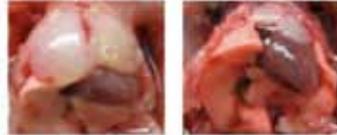


#### *Splenomegaly*



650mgr 80mgr  
mir-21 wt

#### *Thymus hypertrophy*



225.3 mgr 37.6 mgr  
mir-21 wt

#### *Lymph adenopathy*



388 mgr 2.9 mgr  
mir-21 wt

#### *Bone marrow / lymph*



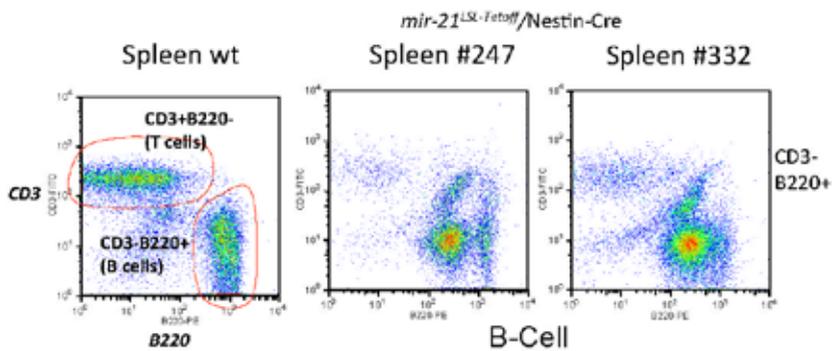
mir-21 wt

Medina et al. Nature 2010

What kind of hematological malignancy do our mice have?

### Tumor immunotype

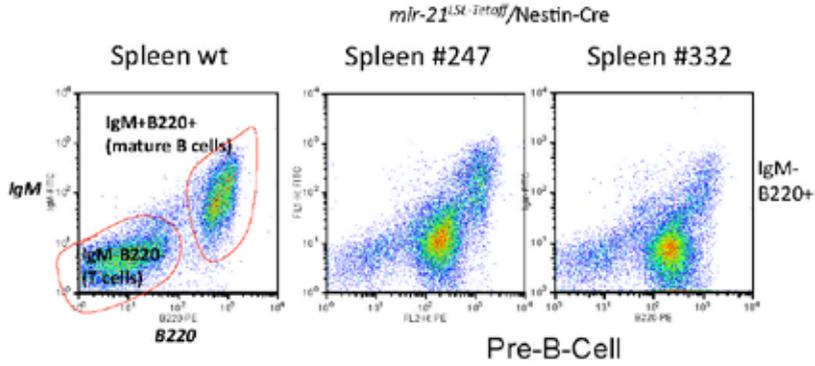
CD3: T-cell specific antigen  
CD45R(B220): B-cell specific antigen



Conclusion: B cell lymphoma

### Tumor immunotype

IgM: Present in mature B Cells  
CD45R(B220): B-cell specific antigen



Conclusion: Pre-B-Cell Lymphoblastic Lymphoma/Leukemia

***mir-21* tumor addiction:**  
Tumor reversibility on miR-21 withdrawal?

### DOX treatment: Lymphadenopathy reversibility



0h

24h

48h

72h

Mice treated with doxycycline reverse their lymphadenopathy in less than a week.

Medina *et al.*, Nature 2010

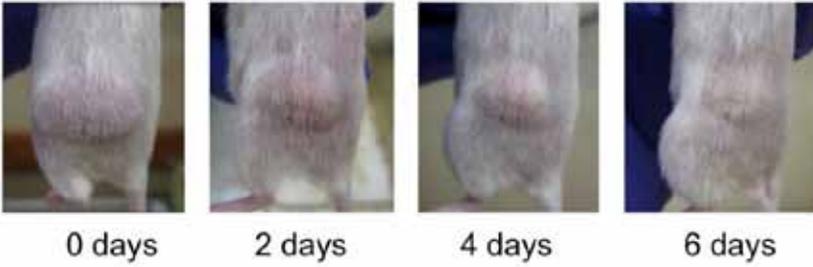
### DOX treatment: Lymphadenopathy reversibility

0 days

4 days



### DOX treatment of transplanted tumors



Medina *et al.* Nature 2010

**What is the mechanism of tumor regression?**

## Apoptosis?

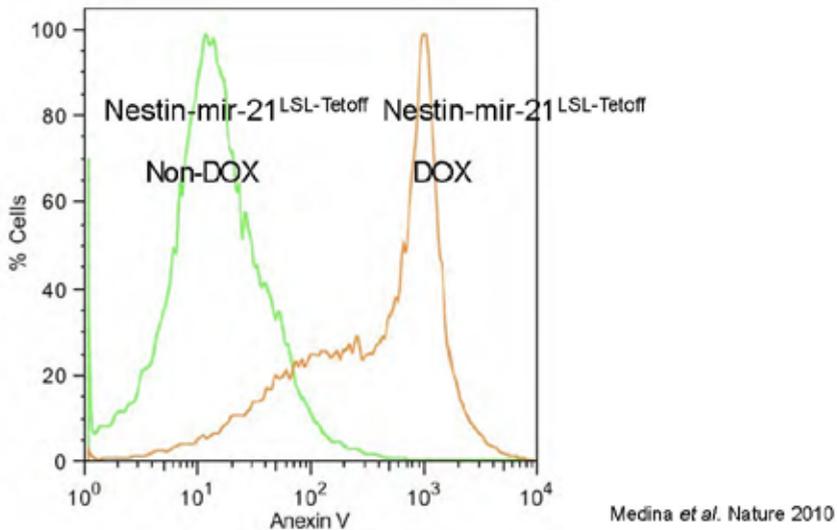
The speed and magnitude of the reduction in tumor burden upon turn off miR-21 over-expression lends support to the notion that tumor cells might be eliminated by apoptosis.

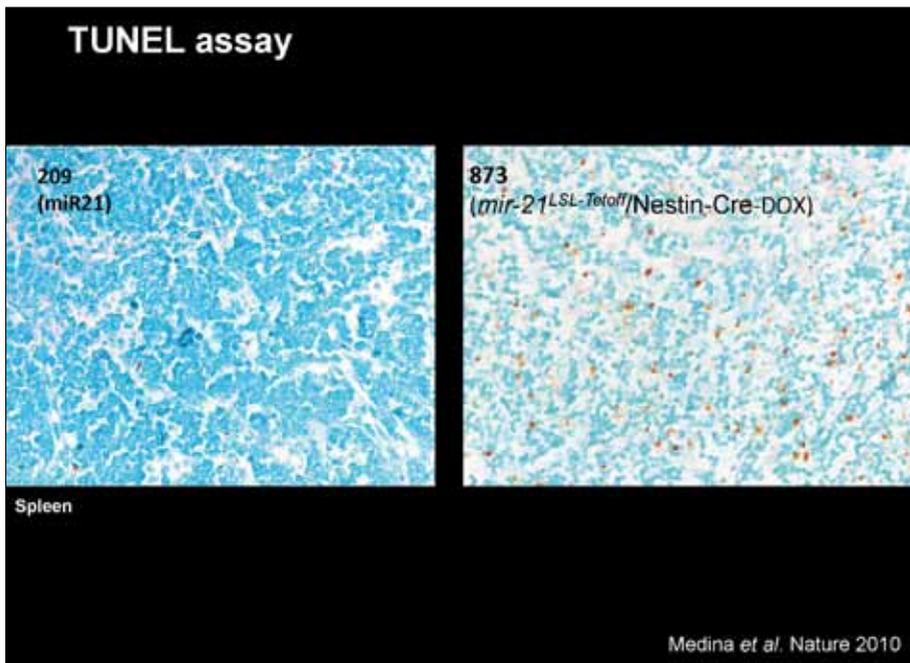
Previous work performed *in vitro* suggested that miR-21 is an anti-apoptotic factor (Chan et al., 2005; Li et al., 2009; Seike et al., 2009).

### Apoptosis assays:

Annexin V (detects early phases of apoptosis)  
TUNEL assay (detects later phases of apoptosis)

### Dox treatment leads to apoptosis in mir21/Nestin-Cre mice





### Take home message

- A single microRNA unbalance may impact the tumor phenotype.
- Non coding-protein genes matters!: first model of tumor addiction to a non-coding RNA.
- miR-21 inhibition may have a therapeutic value in lymphoma/leukemia and perhaps other cancers.

## Aplicaciones de los microARNs en Oncología

### Diagnóstico del cáncer.

- **Normal vs Tumoral:** Perfiles de expresión de microARNs son capaces de identificar patrones únicos que diferencian células normales de las tumorales (Yanaihara et al 2006).
- Detección de microRNAs relacionados con tumores en suero sanguíneo de pacientes:  
*miR-155, miR-210 y miR-21* en el suero de pacientes de Linfoma difuso de tipo B (DLBCL) (Lawrie et al 2008).

## Aplicaciones de los microARNs en Oncología

### Diagnóstico del cáncer.

- **Clasificación de tumores:**  
Perfiles de expresión de tan sólo 200 microARNs fueron suficiente para clasificar tumores poco diferenciados con mayor precisión que utilizando 16,000 ARNm (Lu et al 2005).
- **Tejido de Origen del tumor:** Se ha logrado clasificar con alta precisión tumores secundarios de origen desconocido (Rosenfield et al 2008).

## Aplicaciones de los microARNs en Oncología

### Pronóstico.

- La expresión de miARNs pueden correlacionarse con la supervivencia de tumoral, incluso en estados patológicos precoces.

Altos niveles *miR-155* y bajos de *let-7* correlacionan con una mal pronóstico en Adenocarcinomas de pulmón (Yanahiara et al 2006).

## Aplicaciones de los microARNs en Oncología

### Terapia:

- Inhibidores específicos mediante tecnología anti-sentido.
- Introducción de microRNAs terapéuticos.
- Estudios preclínicos *in vivo*: detonan gran potencial.
- Primeros ensayos clínicos:
  - MRX34 de MIRNA therapeutics (Austin TX).
  - Primer agente terapéutico anticanceroso basado en microARNs.
  - MRX34 mimetiza a miR-34 (actividades supresoras tumorales, liberado vía liposomal).
  - Aprobado el ensayo Clínico en fase I para tumores de hígado (2013).

## MicroARNs como agentes terapéuticos

- Miravirsen (Santaris Pharma), Antisentido LNA, intravenoso.
- Primer inhibidor de microRNA usado como terapéutico aprobado para la realización de ensayos clínicos.
- Diseñado para reconocer y secuestrar miR-122.
- MiR-122 :
  - Expresado específicamente en hígado y expresado niveles altos en individuos normales.
  - Utilizado por el virus de la Hepatitis C durante su replicación.
- Resultado ensayo clínico Fase II: el uso de Miravirsen reduce carga viral (Janssen HLA et al, NEJM 2013).

**Acknowledgments:**



**PI: Frank Slack**

**Postdocs:**

- Sibih-Peng Chian from Cheng Soo-Chen's lab at Academia Sinica, Taipei (miRNPs and cancer).
- Giovanni Stefani from Robert Darnell's lab at Rockefeller University (miRNAs and cancer).
- Masaoimi Kato from Tetsuji Kakuran's lab at the National Institute of Genetics, Japan (temporally expressed miRNAs)
- Alexandre De Lencastre Anna Pyle's lab at Columbia University (microRNAs in aging)
- Phong Trang from F. Liu's lab at the University of California, Berkeley (microRNAs in cancer)
- Pedro Medina from Montserrat Sanchez-Cespedes' Lab at the Spanish National Cancer Centre (CNIO) (microRNAs in cancer)
- Zachary Pincus from Julie Theriot's Lab at Stanford University School of Medicine (quantitative analysis of aging and development)
- Andrea Kasinski from Emory University (microRNAs in cancer)
- Samrat Kundu from Sorab Datta's lab at ACTREC (microRNAs in aging)

**Graduate students:**

- Michael Turner MicroRNA in aging
- Imran Babar MicroRNAs and cancer
- Xiaowei Chen 3'UTR variation in human disease
- Chanatip Methetratrit MicroRNAs and disease
- Minlee Kim MicroRNAs in cancer
- Sachin Inukai MicroRNAs in aging
- Thalyana Smith-Vikos MicroRNAs in aging

**Technicians:**

- Xianping Liang

**Animal Genomics Service**

Tim Nottoli  
Daniele Scavone

**Yale Mouse Research Pathology**

Caroline Zeiss  
Linda Johnson  
Gordon Terwilliger



**The Hope Funds for Cancer Research**

**Yale Cancer Center Pilot Funds**



DEPARTAMENTO  
Bioquímica  
y Biología Molecular 1

<http://www.ugr.es/~pedromedina/>  
[pedromedina@ugr.es](mailto:pedromedina@ugr.es)

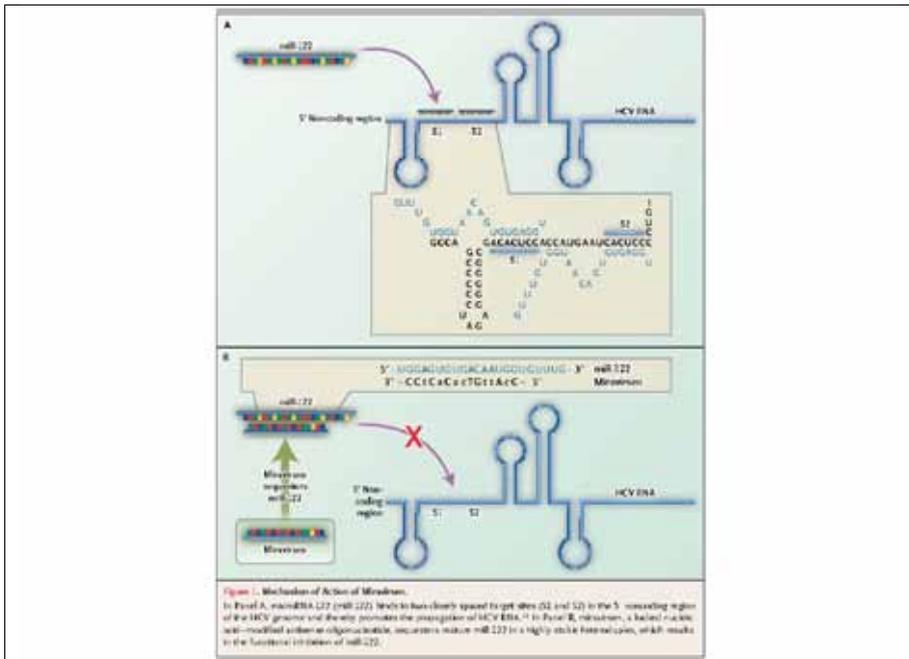


PFIZER UNIVERSITY OF GRANADA JUNTA DE ANDALUCÍA  
CENTRO FOR GENOMICS AND ONCOLOGICAL RESEARCH



CENTRO PFIZER-UNIVERSIDAD DE GRANADA JUNTA DE ANDALUCÍA  
DE GENÓMICA E INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 8 DE MAYO DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

EXCELENCIA ACADÉMICA  
EN RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

POR EL  
ILMO. SR. D. JORGE TEIJEIRO VIDAL  
VICEPRESIDENTE Y ACADÉMICO NUMERARIO DE LA REAL  
ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE GALICIA.  
PROFESOR HONORARIO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA.  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SAÚDE DE LA  
UNIVERSIDADE DA CORUÑA.

SALUTACIÓN POR EL  
ILMO. SR. D. LUÍS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO  
SECRETARIO GENERAL DE LA  
REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA.  
ACADÉMICO NUMERARIO



Excmo. Sr. Presidente,

Excmo. Sra. Consejera de Educación, Universidad, Cultura y Deporte  
Dignísimas Autoridades

Excmo. e Ilmos. Sras. y Sres, Académicos  
Señoras y Señores, queridos amigos  
Muy buenas tardes.

En primer lugar debo expresar mi gratitud a la Junta de Gobierno por haberme concedido el privilegio de dar la bienvenida en nombre de la Corporación a nuestro compañero el Ilmo. Sr. D. Jorge Teijeiro Vidal, Académico Numerario y Vicepresidente de nuestra hermana Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia.

Acepto con agrado este encargo, eximido del deber reglamentario, por la amistad que me une al Prof. Teijeiro, a quien desde aquí tributo mi afecto, reconocimiento y agradecimiento por haber sido uno de mis directores de Tesis doctoral.

Conocí a Dr. Teijeiro Vidal, a finales de la década de los 70 en el Servicio de Medicina Nuclear del Departamento de Radiología y Fisioterapia que dirigía con mano de hierro y guante de seda nuestro querido y recordado maestro Prof. Marín Gorriz. Desde entonces he seguido de cerca su trayectoria profesional y personal.

La necesaria brevedad de esta presentación me obliga a resumir una trayectoria sobresaliente en los ámbitos docente, asistencial e investigador.

Nuestro invitado nació en La Coruña ciudad al parecer de origen celta bautizada *Brigantium* por los romanos. Dice la leyenda que en este emplazamiento Hércules derrotó al rey Gerión y los romanos edificaron un faro en el siglo II d.C. en la época de Trajano, que conocemos como Torre de Hércules.

El Prof. Teijeiro es gallego y eso imprime carácter. Posiblemente el clima atlántico justificaría la saudade, esta compleja realidad del alma gallega y portuguesa.

Estudió en los Hermanos Maristas de la capital herculina.

Cursó la licenciatura de Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela finalizando la misma en 1969. Es

también Doctor en Medicina por la misma Universidad en 1975, Tesis Doctoral dirigida por el Prof. Carlos Ferreirós Espinosa.

Realiza la especialidad de Medicina Nuclear en Barcelona y Madrid (1970-1974). En Madrid es Médico Residente en la prestigiosa Clínica Puerta de Hierro. Con estancias en Baltimore, Nueva York y Heildelberg. El Dr. Teijeiro es especialista en Electrorradiología y Medicina Nuclear.

### **Un momento decisivo en su vida**

En 1975 es nombrado Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza en la que permanecerá hasta 1988.

Como afirma el Prof. Teijeiro en nuestra Facultad de Medicina de Zaragoza comienza sus habilidades docentes de la mano del Prof. Marín y escala de manera decidida todos los peldaños de la carrera universitaria: Prof. Ayudante, Prof. Titular de Radiología y Medicina Física, y en 1988 accede por concurso oposición a la Cátedra de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago sucediendo al mencionado Prof. Ferreirós.

Pero Zaragoza representa mucho más para nuestro invitado, su paso por Cesaraugusta quedó marcado por las flechas doradas de Cupido que hicieron diana en su corazón y unió su trayectoria vital a su compañera y esposa Julia, zaragozana de nacimiento que ha acompañado siempre al Prof. Teijeiro y ha sido y sigue siendo su gran apoyo. Mi afecto y reconocimiento a Julia.

Como buen coruñés el Prof. Teijeiro se trasladó a La Coruña desde Santiago de Compostela en 1990 como Director de la Escuela Universitaria de Fisioterapia, y un año más tarde obtuvo por concurso oposición la Cátedra de Radiología y Medicina Física de la Universidad de La Coruña, en la que permaneció hasta su jubilación, siendo actualmente Profesor honorario de esta disciplina y Director del Laboratorio de Imagen Médica y Diagnóstico Radiológico de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de la Coruña. Ha sido en esta Universidad Vicerrector del profesorado, Vicerrector de Relaciones Institucionales y Postgrado, Presidente de la Comisión de Doctorado, Director de la Escuela de Terapia Ocupacional y Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Autor o coautor de varios libros de la especialidad. Entre ellos La Medicina Nuclear, especialidad médica (1976), que sirvió de cuerpo de doctrina para la creación de la especialidad en 1978, y Cardiología Nuclear (1979) primer libro español sobre esta materia. Con 170 publicaciones en revistas nacio-

nales y extranjeras, con numerosas ponencias en Congresos Nacionales e Internacionales. Destaco la presidencia en el V Congreso de Medicina Nuclear celebrado en Zaragoza en 1979, y del XXX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular en La Coruña en 2010.

Director de 41 Tesis Doctorales.

Miembro de las Sociedades Españolas y principales Europeas de la Especialidad. Ganador del Premio Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Zaragoza, Aragón y Rioja de nuestra Real Academia de Medicina en 1983.

Es Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia, desde diciembre de 1996, ingresando con un discurso titulado “Cien años de Radiología”.

Sobre el tema de hoy “Excelencia Académica en Radiología y Medicina Física”, no voy a entrar en su contenido. Dejamos al conferenciante que nos ilustre con su disertación. Pero permítanme que les diga que se trata de un tema muy sugestivo y oportuno.

Sugestivo por que esta Corporación ha tenido siempre una especial sensibilidad a cerca de la Radiología. Fue la única Academia de Medicina española que dedicó un Curso Académico Completo a esta disciplina coincidiendo con el Centenario del descubrimiento de los Rayos X en 1995. Y no debe ser casual, recordando a Pasteur, que dos maestros de la Radiología española los profesores Marín Gorrioz y Solsona Motrel hayan presidido esta Institución y agradezco eternamente, que ambos avalaran mi candidatura a esta Academia.

Y muy oportuno porque en 1934, hace exactamente 80 años, Marie Curie recibió una excelente primicia que le llenó de alegría meses antes de su fallecimiento, el matrimonio Frederic Joliot e Irene Curie descubrieron la Radioactividad artificial, por lo que fueron recompensados con el Premio Nobel de 1935. Este descubrimiento supuso una nueva etapa en la era atómica, con enormes aportaciones a la Medicina tanto en diagnóstico como en la terapia de enfermedades, especialmente en la lucha contra el cáncer.

Muchas gracias Prof. Teijeiro por haber aceptado la invitación de la Academia. Bienvenido a nuestra casa.

Y muchas gracias a todos por su atención.

He dicho.



SOLEMNE SESIÓN NECROLÓGICA  
DEL DIA 29 DE MAYO DE 2014

EN MEMORIA DEL  
EXCMO. SR. D. NARCISO L. MURILLO FERROL  
ACADÉMICO NUMERARIO

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

INTERVIENEN LOS ACADÉMICOS NUMERARIOS  
ILMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO BASCUAS ASTA  
ILMO. SR. D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ  
EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO

PALABRAS FINALES  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ



**INTERVENCIÓN DEL  
ILMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO BASCUAS ASTA**

**MEMORIA DE RECUERDOS**

Excmo. Sr Presidente de la Academia de Medicina.

Excmas Autoridades que nos acompañan.

Excmos e Ilmos Sras. y Sres. Académicos.

Señoras y Señores

Los recuerdos que voy a evocar, están recogidos en mi memoria, son registros intangibles almacenados en el alma, son consecuencia de las experiencias personales vividas, son contestación a las innumerables preguntas que quedaron sin respuesta... van dirigidas al amigo D. Narciso.

Quiero que mis primeras palabras sean de gratitud a la familia de don Narciso, aquí presente y que está representada por Maruja su mujer, por sus hijos y nietos, que nos acompañan en este emotivo acto de recuerdo a su persona; recuerdo que sus compañeros y amigos de la Real Academia le brindamos a su memoria. También quiero agradecer a La Real Academia de Medicina, que conocedora de la estrecha vinculación personal y profesional que mantenía con D. Narciso, me propusiera para glosar mis recuerdos y vivencias. Muchas gracias por la confianza demostrada y espero estar a la altura a la que el compromiso obliga.

Siempre he mantenido el principio de que las aportaciones de amigos y compañeros, representan al honrarle con el recuerdo, la mejor contribución al reconocimiento de su vida.

De alguna manera esta Real Academia al dedicar este acto a la figura de D. Narciso, se erige así, con orgullo esta tarde, en el faro de conocimiento y sabiduría; y el mayor deseo es que todos los asistentes a este magno acontecimiento, se dejen guiar por la luz que irradia, la excelencia de nuestro compañero y amigo.

Parafraseando a Cajal no es mi ánimo, ni sería oportuno al hablar de D. Narciso, insistir, en el análisis de antinomias morales reflejo fiel de la perenne contradicción entre la razón y el sentimiento.

Los que hemos tenido la suerte de conocerle, descubríamos a un hombre jovial, con nobleza en el alma, seriedad en su carácter, corrección exquisita en sus maneras y la atrayente simpatía que brotaba de su persona.

Como señala Nietze “los entes culturales no tienen esencia sino historia y es su propio dinamismo el que va configurando la esencia”. Pues bien a D. Narciso lo podemos conocer por lo que ha hecho a lo largo de la historia de su vida, porque sus creaciones nos revelan los impulsos más profundos y constantes de su personalidad. Su obra es la extensión de sí mismo, del que surge un manantial de realizaciones que configuran su horizonte vital.

Conocí a D. Narciso a finales de la década de los sesenta cuando se incorpora a la Universidad de Zaragoza como Catedrático de Anatomía Descriptiva y Embriología y Anatomía Topográfica (1967-1992)

Permítaseme, pasar sin comentar (y no por ello no ser importantes en la vida de D. Narciso), los acontecimientos, sin duda, muy relevantes, que forman parte de su quehacer profesional y personal, anterior a su incorporación a la Universidad de Zaragoza por dos poderosas razones. La primera porque estoy persuadido, que seguro será tratada con detalle por los académicos que comparten este acto, y la segunda, porque se recogen en su amplio currículum publicado en la GRAN ENCICLOPEDIA ARAGONESA, CENTRO de ESTUDIOS BORJANOS y en los de la REAL ACADEMIA DE CIENCIA VETERINARIAS DE ESPAÑA de la que fue académico y que recogieron, en el obituario que le dedicaron en su recuerdo.

Desde esta limitada perspectiva, conozcamos ahora un poco más a D. Narciso como así le llamamos algunos de sus amigos que a diario disfrutamos de su compañía; y consentirme contemplar su figura y analizar de forma somera las diferentes facetas de su rica personalidad.

## **1. D. NARCISO HUMANISTA**

Como humanista su pensamiento, tenía como objeto principal al ser humano en sí mismo y como al humanismo de Machado le impulsa a una preocupación social; consideraba que en el ámbito del pensamiento y en el de la ciencia se contenía el ideal del hombre moderno; esta forma de humanismo la han practicado entre otras grandes figuras de pensamiento, desde líricos como Petrarca, escritores como Boccaccio, filósofos como Erasmo de Rotterdam, historiadores y pedagogos como Nebrija, y hasta el mismo papa Francisco, como así lo pide, en su alocución de la última Navidad donde reclama más humanismo.

En mi opinión lo considere como un gran humanista, en la que convergen, una aguda sensibilidad y la profundidad de su mirada, sobre la realidad -y la complejidad- de la naturaleza humana.

Los calidad de sus pensamientos sobre los seres humanos, le definen por la intensidad ética y visión sobre la actividad profesional que desarrollan, con una percepción personal, que es penetrante; analítica, comprensiva, profundamente respetuosa y tolerante.

El humanismo que desprendía su persona, era consecuencia y gracias, a un talento innovador que, nos hace reflexionar; nos compromete a buscar respuestas; nos lleva a interrogarnos sobre cómo somos, cómo vivimos, qué hacemos día a día con nuestra existencia.

## **2. D. NARCISO DEMÓCRATA**

Era en mi opinión, un Demócrata practicante, lo describiría como liberal y progresista, aunque con ciertas tendencias conservadoras en la organización, como demostró, en el desempeño de sus actividades de gestión universitaria.

Para confirmar con hechos su profunda convicción democrática, me gustaría referirme a una anécdota comentada con el Profesor Salvador Climent que define el carácter abierto y democrático del D. Narciso. En los primeros meses de 1974 recibió una llamada del entonces Ministro de Educación Martínez Esteruelas, para proponerle que aceptara el nombramiento de Rector de la Universidad de Zaragoza. Él se manifestó muy honrado, pero se negó y dijo que sólo aceptaría el cargo si se organizaban unas elecciones y obtenía una mayoría de votos. Así se hizo, hubo tres candidatos y tras las elecciones, él obtuvo una mayoría suficiente para justificar su aceptación del cargo.

D. Narciso, podía presumir de su buen hacer, de dar siempre apoyo a quien lo mereciera por sus meritos acreditados, de estar abierto como buen Universitario a cualquier sugerencia que se le presentara, como se ha reconocido durante el ejercicio, en su etapa de Rector de esta Universidad, pese a las reticencias cargadas de prejuicios por determinados sectores intolerantes.

Comprometido con su tiempo, no temía hablar sobre los graves problemas económicos y administrativos que invadían a la universidad, nos alertaba y aconsejaba sobre cómo se puede mejorar la vida de las personas que sufren cada día los efectos de actividades ajenas a su quehacer universitario y nos estimula con su ejemplo a participar en funciones administrativas para mejorar el nivel de las instituciones.

Este comportamiento admirable lo experimente, concretamente en más de una ocasión; cuando me acercaba a su despacho para pedirle consejo en la toma de decisiones que me concernían.

Como gran oráculo, me aconsejaba y debo reconocer que siempre lo hizo como era él, no daba una respuesta a la ligera, analizaba pormenorizadamente

la situación planteada, y tras un meditado y detallado estudio, te anticipaba las ventajas e inconvenientes de las decisiones que podrías adoptar, las consecuencias que te podían acarrear.

D. Narciso vivió instalado en la democracia y la libertad, rechazo la violencia y la intolerancia y fue capaz de integrar en su seno a personas muchas de las cuales sienten hoy el orgullo de haber alcanzado el sueño de ser universitarios responsables, fieles a la institución a la que han dedicado lo mejor de su existencia.

### **3. D. NARCISO UNIVERSITARIO**

Como Universitario fue ejemplar en la más amplia extensión de concepto.

Llega a la Universidad de Zaragoza como Catedrático de Anatomía Descriptiva y Embriología y Anatomía Topográfica (1967-1992) y director de los Departamentos de Anatomía y Embriología (1968-86) y de Anatomía, Embriología y Genética (1987-91) de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza.

Desde su incorporación en verano de 1967, compatibilizó la labor docente e investigadora con la gestión universitaria, desempeñando en la Universidad de Zaragoza los cargos de Administrador General (1968-72), Vicerrector (1973-74), Rector y Presidente de la Junta de Patronato del H. C. de Zaragoza (1974-78), y miembro de la conferencia permanente de Rectores y Vicecancilleres de las Universidades Europeas, por el mismo período.

Era miembro de numerosas academias y sociedades españolas y extranjeras y su labor ha sido reconocida con numerosas distinciones, como la Gran Cruz de Alfonso X el Sabio y el Sueldo Jaqués.

Designado por la Dirección General de Política Científica y por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (C.A.I.C. Y.T.), sucesivamente, para la evaluación de proyectos científicos (1981-1992).

Ha realizado estancias como investigador y como profesor visitante en diversos Centros y Universidades europeas y es miembro de numerosas Academias y Sociedades españolas y extranjeras. Sus trabajos se recogen en trece libros publicados y más de un centenar de publicaciones en revistas especializadas, así como en la dirección de numerosas tesis doctorales.

En general, todo el mundo piensa que el saber es poder, pero coincido con el historiador de las ideas Foulcault cuando afirma que las cosas a veces funcionan al revés, sobre todo cuando se trata de justificar normas morales, y cuando estos valores morales, se establecen y descansan sobre las relaciones entre poder y conocimiento.

Porque cuando lo que está en juego es la propia existencia universal, con una prisa que impide la contemplación de la belleza incomparable de la Ciencia desinteresada en sí misma, el científico, el investigador se encuentra en la necesidad de considerar los más altos valores morales, atrapados en eternas muestras de sensibilidad, de belleza y de amor.

Era de los universitarios que se interesaban en la belleza de la Ciencia y al mismo tiempo sentía un profundo instinto que le empujaba a la búsqueda de la verdad, un deseo insaciable de conocer y comprender los misterios de la vida.

#### **4. D. NARCISO DOCENTE**

Me pregunte cuando quise glosar a D. Narciso como docente y maestro, quien podría con objetividad reflejar su quehacer diario y por ello, que es lo que se sentía en primera persona cuando se asistía a sus clases. No resulto nada difícil encontrar a un distinguido alumno y hoy compañero que reflejara con buen criterio su personal experiencia.

El amigo y profesor de Anatomía, Julio Gil me comentaba que D. Narciso al iniciar el curso les sorprendía con este pegadizo verso

“Cuatro músculos niña tiene  
tu pantorrilla juncal,  
un sóleo  
dos gemelos  
y un delgadito plantar.”

Todos alumnos de Anatomía y Embriología en la Facultad de Veterinaria de Zaragoza, escuchaban en clase a D. Narciso, el citado verso con el que nos ejemplificó una técnica útil para memorizar grupos musculares.

En unos años, donde las diapositivas proyectadas en el aula eran la herramienta multimedia más avanzada, solo quedaban superadas por los dibujos con que D. Narciso ilustraba sus explicaciones. Me comentan que el recuerdo, perdura en todos los compañeros de promoción, donde siguen siendo objeto de elogiosos comentarios durante las reuniones que mantienen cada cinco años.

He, sólo dos detalles como reflejo de las muchas capacidades que D. Narciso desarrolló como profesor de Anatomía y Embriología. Puede que no fueran las más importantes, pero estoy convencido que con su carácter, relatarlas todas le hubiera parecido poco elegante. Y de hacerlo, se interpretarían excesivas a quién no lo conoció como alumno.

Los que tuvimos esa suerte, (me comentaba el Dr. Julio Gil), sabemos que fue capaz de algo sólo logrado por los profesores con mejor oficio: transmitir

una combinación de interés y agrado por la materia de su responsabilidad, al captar la atención del alumno cuando desvelaba la relevancia que sus enseñanzas tenían para una formación, que trascendía la meramente académica, al hacerla genuinamente universitaria.

Como maestro exponía con claridad y exactitud de verbo insuperable, y sobre todo con una arquitectura pedagógica que solo, el que después haya tenido que enseñar puede apreciarla, en todo su valor.

Sus teorías, análisis y datos que, para los profanos, resultan muy difíciles de entender los transformaba en conocimiento sencillo y ameno; pero todos somos conscientes en el fondo de que son fundamentales para el desarrollo y el progreso científico.

En sus clases se podía percibir el espíritu que brillaba en la vida y la mente de Albert Einstein cuando decía: «Vivimos en el mundo cuando amamos y solo una vida vivida para los demás, merece la pena ser vivida».

## **5. EL CIENTÍFICO**

A lo largo de una vida de estudio y dedicación al trabajo, se hacen tantas cosas, se piensan y diseñan tantos modelos experimentales. Sin embargo el científico es consciente, de que sólo unos pocos de los trabajos programados, se pueden poner en práctica.

El interlocutor para desglosar su labor como científico al que recurrí fue a mi amigo, al mejor compañero, además amigo y colaborador con el que compartía a diario su trabajo D. Narciso, todos le conocen, es el profesor Salvador Climent.

En el campo de la embriología, me apunta el profesor Climent, realizó unos espectaculares experimentos demostrando la participación de los somitos en la inducción temprana de los esbozos de los miembros, así como espectaculares duplicidades de miembros mediante trasplantes heterotópicos de esbozos. Siguió con enorme interés y aportó datos relevantes a la disputa entre la escuela americana de Saunders que atribuía el protagonismo del desarrollo de los miembros a la cresta apical ectodérmica y la escuela italiana de Amprino, que lo atribuía al mesodermo. Como en tantas otras ocasiones el tiempo ha demostrado que ambas visiones no eran excluyentes sino complementarias.

Le apasionaba el estudio del desarrollo de los miembros, órganos donde las interacciones de los tejidos epiteliales y conjuntivos están muy claramente representadas.

Con una sólida formación procedente de la Anatomía Humana, estudió profundamente la Anatomía de los Animales Domésticos, no sólo para pre-

parar su oposición a la cátedra de Anatomía de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza, sino porque era un apasionado seguidor de los datos que proporciona la Anatomía Comparada y que facilitan la comprensión de la diversidad de estructuras y funciones que se encuentran en los animales vivos.

Las experiencias de disociación y reagregación celular puestas a punto por Moscona, demostraron el reconocimiento de poblaciones celulares afines entre sí y su tendencia a formar órganos complejos, siguiendo unos patrones bien fijados.

D. Narciso aplicó estas técnicas a distintas regiones de la blástula y la gástrula del embrión de pollo, llegando a demostrar la asimetría y diferencias en el desarrollo de las áreas cardiogénicas derecha e izquierda, que mucho más tarde se confirmarían con la expresión de genes distintos en ambos lados del embrión.

Por este mismo procedimiento pudo demostrar la inhibición que las células prospectivas neurales ejercen sobre la población celular cardiogénica, confirmando experimentalmente la sospecha, ya expresada por su maestro, el Prof. Orts Llorca, basada en observaciones de embriones tempranos.

Capítulo aparte merece el estudio de la evolución de fragmentos de tumores injertados en cavidad celómica o membrana corioalantoidea de embriones de pollo. La idea era mantenerlos vivos y poder aplicar sobre ellos fármacos antitumorales que permitieran evaluar su capacidad de frenar el crecimiento del tumor, de la misma forma que se utiliza un antibiograma para evaluar la eficacia de un determinado antibiótico. Importantes laboratorios estuvieron interesados en el tema y se hicieron numerosas experiencias en las que participaron cirujanos importantes, como D. Manuel González, D. Vicente Calatayud y D. Heraclio Martínez, que aportaron fragmentos tumorales obtenidos intraoperatoriamente de diferentes órganos. La idea era buena, los resultados fueron esperanzadores pero no demasiado concluyentes.

Lo que impulsaba las investigaciones del Prof. Murillo eran su gran curiosidad y su enorme imaginación. No buscaba reconocimiento ni prestigio en el mundo de la ciencia, por eso muchas de sus actividades permanecen inéditas. Le bastaba plantear un experimento, realizarlo y comprobar que sus hipótesis era o no correctas para plantear otras nuevas y comprobarlas, a su vez en un proceso ágil y continuo que evidenciaba, su gran inventiva y su sólida formación intelectual.

En el ámbito de las Ciencias Veterinarias realizó una película, la primera de la que tenemos noticia, acerca del abordaje quirúrgico a los huesos largos del perro, demostrando su profunda formación en traumatología, que supo aplicar a la clínica de los pequeños animales.

Realizó igualmente profundos estudios acerca del desarrollo embrionario del estómago y del aparato reproductor de los pequeños rumiantes, con especial referencia a la oveja. Para ello dirigió la realización de una completa colección de cortes embrionarios de bóvidos, suidos, pequeños rumiantes, cubriendo un amplio abanico de estadios, desde poco antes de la gastrulación hasta el periodo fetal, a partir de la cual se han realizado estudios de reconstrucciones de diferentes órganos.

En comunión perfecta con sus colaboradores, ha creado una histoteca asombrosa en la que se encuentran las colecciones de cortes ya referidas y a las que hay que unir las de embrión de aves, que sirven de referencia de nuestro tiempo, y que suponen en la actualidad un patrimonio importante del Departamento de Anatomía, Embriología y Genética de la Facultad.

D. Narciso ha sido reconocido por sus colaboradores y discípulos como, una de las personas que con más intensidad y con más sentido estético ha desarrollado su obra, lo logra todo, con un estilo, que ha hecho escuela, mostrándonos su propia visión de la vida, sus preocupaciones, sus intereses y sus gustos...

#### **6. D. NARCISO. COMPAÑERO Y AMIGO**

Como afirma el poeta portugués Miguel Torga: «dar sin pedir es el único don de los dioses al alcance de los humanos». A esa tarea se dedico D. Narciso con generosidad y, creo, sin remedio: a entregarnos toda la grandeza de su obra científica; también todo el sentimiento de gratitud por los sacrificios de nuestros logros y la rabia por los fracasos. Muy humano todo, pero mágico al mismo tiempo.

Como compañero y observador en primera línea de su paso como responsable en etapa de rector de esta universidad, pude comprender como escribe Steven Lukes como ejercía el poder para la realización de un propósito a pesar de las resistencias encontradas. Lo utilizaba como indica J.A.Marina en una de sus obras como una travesía desde la biología hasta la ética, con el objetivo de realizar algo, con la facultad de convertir algo en una posibilidad, como una acción realizadora en el que pueden fijarse objetivos y metas diferentes y en todos los casos utilizándolo como poder social dirigido a los demás y nunca interesado en su propio beneficio.

Como gran universitario, participaba del culto sincero y honrado al trabajo realizado, a la verdad demostrada, y mostraba un cierto y ortodoxo rechazo hacia las conjeturas científicas aventuradas y conclusiones científicas prematuras. A este criterio austero y de seriedad intelectual le correspondía la sencillez,

precisión y claridad de pensamiento científico sobriamente revestido, sin exuberancias ni contradicciones en la defensa de sus argumentos.

Era extremadamente sutil en el uso del poder ya que podía suscitar en otra persona, como decisión propia, aquello que sabía que era su personal decisión.

Nunca participo de lo que escribió Bertrand Russell cuando señalaba que “las dos mayores pasiones humanas son el afán de poder y el afán de gloria” pues esas pasiones no se encontraban en su alma.

Nos enseñó, por ejemplo, que la cátedra se debe atender como un fin y no como un medio; la cátedra no es una tribuna para hacer política ni un medio para hacerse rico o para figurar. D. Narciso pertenece al grupo de intelectuales que repetimos lo que hemos aprendido y procuramos extenderlo y difundirlo siendo apóstoles de una religión cuya doctrina sabemos y nos encargamos de transmitir.

Los adjetivos con los que los amigos, ensalzamos la intensidad ética y científica de sus pensamientos se acumulan: su visión sobre la actividad humana es penetrante; sus análisis, implacables; su discurso coherente; su dominio de la técnica, extraordinario; el trabajo científico y la creación de sus hipótesis, magistrales.

En mi memoria permanece el recuerdo de su gran personalidad que era extremadamente eficiente, selectiva, rigurosa, exigente, flexible y vanguardista. Estas son, sin ninguna duda, las claves de la excelencia y del éxito de su trayectoria personal y científica; una mina de conocimiento y progreso.

Todo ello gracias a un talento innovador que, nos hace reflexionar; nos compromete a buscar respuestas; nos lleva a interrogarnos sobre cómo somos, cómo vivimos, qué hacemos día a día con nuestra existencia.

Creo firmemente, además, que entre nosotros están muy presentes los sentimientos fraternales generados con su convivencia; de compartir profundos vínculos profesionales y de alguna manera históricos, tantas emociones sufridas o disfrutadas colectivamente, juntos. Sentimientos, en fin, de respeto, de estima y afecto –de amistad–, que nos han dado forma y que debemos preservar y alimentar siempre, y en todo momento, por encima de las tensiones, de las discrepancias y los desencuentros.

Señoras y señores,

Un nueve de Agosto de 2013, nos abandonaba a los 86 años D. Narciso, pero querido amigo, como dice Pedro Salinas en uno de sus versos, siempre te recordaremos

En ese paraíso  
de los tiempos del alma,  
allí, en el más antiguo,  
es donde está tu nombre

Los hombres como D. Narciso han hecho frente a la vida con gran coraje a la adversidad, y ha mostrado una capacidad de sacrificio fuera de toda duda.

Recibe hoy D. Narciso al recordarle, honores muy merecidos, por lo que le damos las gracias, porque con su ejemplo, nos recuerda a cada uno, que debemos trabajar en nuestras responsabilidades con sentido del deber.

Las experiencias vividas nos marcaron a los que tuvimos la fortuna de compartirla con su presencia, y nos enseñaron, que cada día debemos luchar para salir adelante con honestidad, con esfuerzo, con valentía y con humildad; que por los principios éticos, vale la pena vivir, y querer, y por lo que merece la pena luchar; bien lejos del pensamiento que entristeció a Unamuno; cuando dijo –“vive cada cual solo entre los demás”.

Señoras, señores, compañeros y amigos...

Este momento y lugar han sido fuente de muchos recuerdos y enseñanzas. Recuerdos que nos hacen pensar, conocer, descubrir,...crecer en ideales y valores; que nos emocionan. Son sus palabras, imágenes, obras y sentimientos las que guardamos celosamente como lo más preciado, y que quisiéramos mantener vivos para compartir sin límite alguno.

Con estas reflexiones termino, y así con esta breve alocución, concluye mi intervención en esta ceremonia llena de recuerdos y emociones. Hoy es un día que refuerza nuestra unión y compromiso con los valores que siempre han hecho progresar a la humanidad y con los mejores sentimientos que definen a los seres humanos.

La obra de los maestros como D. Narciso y el ejemplo de grandeza y dignidad que nos deja como legado, nos reconfortan y nos animan, nos dan confianza; nos invitan al optimismo y a la esperanza.

Muchas gracias

## **INTERVENCIÓN DEL ILMO. SR. D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ**

Excmo. Sr. Presidente.

Familia Murillo-González.

Dignísimas Autoridades.

Excmos. e Ilmos. Sras. y Srs. Académicos

Sras. Sres.

Los octogenarios poseemos ciertos atributos tales como la carencia de porvenir, estar henchidos de recuerdos, livianos de esperanza y sobre todo con la emotividad a flor de piel. Deseo fervientemente que esta última circunstancia no me juegue una mala pasada al recordar a una persona excepcional.

Aunque esperada desde hacia tiempo, la noticia de la muerte del Profesor Murillo Ferrol, el pasado 10 de agosto, llenó de amargura a cuantos le conocíamos. Porque pocas veces la desaparición de un hombre parecerá más injusta, y se sentirá con más fuerza la rebeldía de tener que acatar un fallo del destino.

Con la discreción que le era consustancial, tras la más ingrata dolencia para un intelectual, y sobre todo para sus allegados, nos dejó el último Rector Magnífico y Magnífico Rector de la Universidad de Zaragoza.

Puede resultar sorprendente y paradójico que alguien que no se caracterizó por el trato dulce hacia las jerarquías académicas, intente glosar la figura y personalidad del Rector, docente y amigo Murillo, pero es imperativo rendirse a la evidencia y reconocer aquello que es de estricta justicia.

Rara vez se podrán reunir en una persona un mayor número de cualidades nativas y cultivadas con tanta intensidad como en él. Honrado, sencillo, trabajador infatigable, generoso, enemigo de la arbitrariedad.

Hay una serie de experiencias que no resisto la tentación de recordar:

Existía un nuevo edificio. El Hospital Clínico. Terminado hacía meses y sin entrar en funcionamiento. En cierta publicación del Ministerio, que reflejaba la concesión de material clínico a los diferentes Departamentos, el de Obstetricia y Ginecología, figuraba en blanco. Tras no pocos avatares, el Ministerio, verbalmente, concedía 15 millones de las antiguas pesetas para la dotación

de medios al Departamento de Obstetricia y Ginecología. Con el apoyo del Rectorado el 11 de noviembre de 1974, se inició la andadura en el Hospital Clínico, con gran precariedad inicial de medios. El día 20 de noviembre de 1975, el Boletín Oficial del Estado convertía los 15 millones en 5. Pues bien, en enero de 1975, el Rector Murillo suscribía un convenio con la Seguridad Social para el funcionamiento del Hospital Clínico, pero dejando nítidamente establecido que la titularidad era universitaria. Bien podía haber aprendido el Sr. Maravall Jr. de tal circunstancia, así como de algún otro antecedente. De ser así no tendríamos la cesión demanial y demonial de los Hospitales Clínicos, que actualmente de universitarios cada día tienen menos.

Que lejos ha quedado el acierto de Carlos III al crear los Hospitales Clínicos como parte *“indistinguida e indistinguible de las Facultades de Medicina”*.

El Campus de la Plaza San Francisco estaba sin urbanizar, no existían jardines ni arbolado, los caminos eran de tierra, bajo la lluvia un auténtico barrizal. El Rector Murillo llegó a un acuerdo con el Ayuntamiento, y desde entonces existe asfaltado, jardines y arbolado, lo que supone una zona de esparcimiento en plena ciudad, aun cuando seamos incapaces de su adecuado cuidado.

En 1974 el Rector Murillo entregó una fianza de 10.000 ptas como opción a una gran parcela en el Actur. Tras las oportunas gestiones en el Ministerio, se logró la correspondiente dotación para la definitiva adquisición de lo que hoy día es otro campus, embrión de lo que puede llegar a ser la Universidad Politécnica de Zaragoza. De modo inmediato puso en marcha la Escuela de Ingenieros.

En el cuatrienio 1974-78, bajo su Rectorado la Universidad de Zaragoza logró una gran dotación de profesorado, reclutado por el antiguo procedimiento del concurso de oposición nacional con los famosos seis ejercicios. Las diferentes Facultades se vieron colonizadas por jóvenes y valiosos profesores. Desgraciadamente el nuevo rumbo tomado por la Universidad Zaragozana a partir de 1979 donde, los complejos, el dontancredismo antropológico y las limitaciones de la derecha y una izquierda decimonónica, con su falta de ambición para los hijos del pueblo que ella pretende representar condujeron a primar, el indigenismo, la pertenencia a sectas, al igualitarismo por abajo etc. Todo esto determinó el éxodo de gran parte de este profesorado hacia universidades privilegiadas, preferentemente de Madrid y Barcelona.

Gracias a él, entre catedráticos y agregados se dotaron no menos de 63 nuevas plazas en las diferentes Facultades. El Rector Murillo deseaba para su universidad lo mismo que él se exigía: calidad, diversidad: se podía ser moro o cristiano, güelfo o gibelino pero exigentemente responsable.

Su meta era una universidad democrática, ampliamente abierta a los ciudadanos, otorgando a la vez cultura general y formación profesional, conectada

con el mundo exterior. Y practicando a todos los niveles una selección-orientación, inculcando la diversidad y otorgando a la investigación y a la calidad un papel esencial y prioritario

Durante su mandato rectoral se produjo la reincorporación del Profesor Grande Covián a la Universidad Cesaraugustana y la aparición de un brillante Departamento de bioquímica, cuna de grandes maestros.

Dada su generosidad debo destacar la participación del Profesor Murillo en cursos de doctorado del Departamento de Ginecología, y en la dirección de la tesis doctoral de personas del mismo que, hoy día, son profesores permanentes de esta universidad.

No puedo olvidar que pese a nuestras discrepancias en determinadas cuestiones, me confiara la llegada a este pícaro mundo de varios de sus nietos, confianza de la que me enorgullezco.

Pese a criterios dispares en cuestiones puntuales, dada su generosidad e imparcialidad jamás nuestra amistad experimentó el menor deterioro. Es más, al cabo del tiempo, llego a decirme que, como Rector, agradeció mi carencia de flexibilidad en determinada cuestión pese a su aparente oposición.

Hasta que un hombre muere no sabemos lo que significaba. Narciso significaba el amor por y para la Universidad, por y para enseñar. Profesores somos muchos, cada día más. Maestros muy pocos, cada día menos. El Maestro sabe, ama y enseña porque conoce que sólo se aprende de verdad lo que se enseña con amor, con auténtica pasión y dedicación. Hace dos mil años, el hijo de un carpintero judío estableció el mejor sistema de control de calidad: “por sus frutos los conoceréis”, el Maestro Murillo legó un Departamento con un profesorado excepcional y un recuerdo inolvidable, y una universidad en crecimiento.

Al Rector Murillo le correspondió vivir una etapa importante y difícil: el paso de una dictadura a una pseudodemocracia, y, con la correspondiente repercusión sobre la universidad, afrontó con serenidad, respeto hacia las diferentes posiciones ideológicas y sobre todo, con sentido común y responsabilidad. Tuvo que tratar con numerosos y efímeros inquilinos de Alcalá 34. Inició su andadura con Martínez Esteruelas, a quien siguieron Robles Piquer, Aurelio Menéndez y finalmente, Iñigo Cavero. Además, seis Directores Generales de Universidades torearon la cuestión. Conversaciones que resultaban totalmente infructuosas, desesperantes y reiterativas. Su propósito era dotar a Zaragoza de una Escuela de Ingenieros Agrónomos, considerando el potencial hortofrutícola y cerealista de la zona. Llegado a este punto consideró que había dedicado muchos años de su vida a la gestión y al gobierno de la universidad y, al finalizar su mandato, decidió ocuparse íntegramente de su dilecta especialidad, la anatomía.

Fue el guía creador que arrastró a la mayoría del profesorado hacia una universidad de Zaragoza mejor y más eficiente. Comoquiera que no tuvieron continuador, sus logros se desvanecieron en poco tiempo.

Ante todo Narciso Murillo era un hombre bueno. Doctor en Medicina, Profesor Adjunto de Anatomía, primero en Granada en la cátedra de Guirao, luego en la cátedra de Orts Llorca en la Complutense, que se supo aislar de la pasión que agita la vida profesional, fue el padre en España de la fisioterapia con base anatomo-funcional, que de haber querido le habría proporcionado generosos beneficios, de no haberse cruzado en el camino su pasión por la anatomía comparada y por la enseñanza.

Su cátedra era de veterinaria, porque siendo galeno quiso ser igualmente veterinario. Pero en contraposición con otras actuaciones, por pudor y honradez, no quiso lograrlo en su propia Universidad, la de Zaragoza, lo que en otros países de nuestro entorno (como se dice ahora) está prohibido, pero no en el nuestro.

Cuántas horas de grata vida familiar, entre unos y otros, hemos hurtado a Narciso Murillo. La Universidad y los universitarios no podemos echar en saco roto tanta generosidad.

Familia Murillo-González, evidentemente grande será la pena por la pérdida de un ser querido, pero ésta se verá mitigada por el recuerdo de una persona excepcional, a la que cuidasteis con especial y ejemplar cariño durante su penosa enfermedad.

Tengo la certeza absoluta de que este hombre bueno y recto está sentado a la derecha del Padre. Como diría un toricantano “Va por Ud. Maestro”, goce de una muy merecida paz.

## **INTERVENCIÓN DEL EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO**

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza  
Excmos. e Ilmos. Sres. y Sras. Académicos. Excmas.  
e Ilmas. Autoridades

Querida Maruja. Queridos Francisco  
Mariquilla y Jorge  
Sras. Y Sres. Compañeros y amigos.

Aunque es costumbre, desde tiempo inmemorial, rendir homenaje póstumo a los que nos precedieron, enseñaron y además nos distinguieron con su amistad. No es fácil incluso académicamente participar en este tipo de honores, sin duda merecidos y necesarios de un gran amigo, gran amigo de muchos años en el que se conjugaban unas características especiales como persona, como médico, como científico y como docente, adornadas de un arco iris cultural que ensamblaba a un ser humano con renovada ilusión y visión de futuro. Muchas de esas cualidades científicas, docentes y académicas que adornaban el corazón y la mente del Prof. Narciso Murillo Fenol, han sido descritas en las excelentes aportaciones de los compañeros que me han precedido.

Nace en 1927 justo cuando empiezan a ver la luz intelectual un conjunto de poetas españoles del siglo XX que se dio a conocer en el panorama cultural de la época y que fueron, denominados como **generación del 27**

Permítanme que para mi exposición me apoye en una obra referente a García Lorca, por cierto ilustre paisano del Dr. Murillo y que otro serrano de "Grana" la escribió y la bautizó como "Federico sin espinas". Valiéndome de la imaginación trasplantare a mi querido Prof. Murillo En "Don Narciso sin espinas" pretendiendo con ello dar otra visión quizá no tan intelectual y poliédrica como la que se han expresado mis predecesores, pero sí más entrañable y

cercana, como doble compañero en Medicina y Veterinaria y como amigo que puso en mis manos la salud de alguien que la sinceridad del amor con Maruja puso en este mundo pero sobretodo en las manos del Creador. Imagen, retrato del Prof. Murillo más sencillo y alegre que si fue compacto científica y académicamente, puedo asegurar que su consistencia espiritual y humana, no

solo servía de enseñanza sino que fue un ejemplo a imitar y a seguir. Partiendo de su recuerdo pretendo ir hilando distintos momentos de su vida, entre la ensoñación y la memoria, la pasión y la razón, el amor y el encanto de vivir recreando un universo además de ciencia, de familia, de arte y poesía, cuyo leit motiv era la alegría de vivir con valentía e ilusión cada momento de su vital caminar por el difícil y muchas veces extraño mundo académico y científico.

El Dr. Murillo pertenece a un proyecto humano de la serranía granadina con largos y productivos años de vida y matizado por una blanca, nítida y gigantesca visión de la vida como el Mulhacen que lo vio nacer o el Veleta que le marcara como una especial brújula su orientación basada en la serenidad y fidelidad a ideas y creencias que caracterizaron su trayectoria no solo profesional sino vital, apoyándose en ese corazón fuerte y valioso, que el profundo ímpetu y pasión recibidos del corazón único pero compartido entre el Mulhacen y el Veleta. Sinceridad y fortaleza que desde joven demostró participando con sus grandes inquietudes, y elementales conocimientos junto a su padre médico de cabecera Dn..... Murillo, ampliando su experiencia vital y, compartiendo con su progenitor muchas horas de trabajo y observación meditada. Se forjaba un futuro médico de cuerpos y almas. El respeto a los enfermos la necesidad de escucharlos y la ayuda espiritual, no solo material en los momentos difíciles forjo un ser humano que encuentra satisfacción en los beneficios que esparce, en los servicios que presta, en los felices que hace, en las lágrimas que enjuga y en los consuelos que da a los abatidos. Su primer impulso era pensar en los otros antes que pensar en sí, buscar el interés de los demás antes que el suyo propio, como demostró primero en Granada cuando comenzara sus estudios de Medicina y mas tarde en Madrid y Zaragoza, ejerciendo como Profesor Catedrático y Rector.

Conocí a Narciso Murillo en el Colegio Mayor San Bartolomé y Santiago. El era Bartolo y yo Isabelino, por residir en Mayor nominado Isabel La católica. Desde entonces su capacidad de organización y su concepción de la Universidad le condujo a cargos ya entonces de responsabilidad y participo y organizo activamente, en la calle de San Jerónimo de Granada en la organización de la Asociación de Estudiantes de entonces, cuando se convivía con convicción y en donde diseño una biblioteca de préstamos de libros de texto y científicos que permitió a muchos estudiantes completar y ampliar sus estudios. Siempre mantuvo un criterio de solidaridad con todos los universitarios.

Esta sección de préstamo de libros de texto, concretamente uno de arte, los frecuentes viajes a la sierra nevada para refrescar ideas, fueron culpables influenciados por la belleza natural y limpia de la montaña, expresada en la mirada de una mujer granadina, porque no habrá camino, ni cumbre, ni horizonte igual mientras que exista ese infinito al que llamamos mirada uniéndose a la sensibilidad poética del arte Nazarí para que comenzara a

escribirse un capítulo de entrega no de las llaves de Granada pero si de las llaves de la felicidad hecha amor, entre Narciso y Maruja. Mirada y arte que diseñaron 4 descendientes completándose después con 4 nietos que continúan expresando y manteniendo no solo la calidad genética sino vivos y actualizados aquellos conceptos y valores recibidos dentro de una familia ejemplar.

Narciso Murillo entendió la Universidad como un centro para el cultivo de la ciencia mediante la investigación, para el ejercicio de la libertad, alimentada por el conocimiento y para la formación de profesionales comprometidos con el desarrollo integral de España. Con su sentido universitario diseño, como puso de manifiesto en su etapa como Rector de nuestra universidad, los caracteres esenciales, para que los hombres que en ella se formen cimienten su ejercicio profesional en las dimensiones básicas de la experiencia humana: la verdad, en la búsqueda del conocimiento; la bondad, en la actitud ética; la belleza, en el compromiso con el desarrollo armónico de la sociedad; y la unidad, en su trabajo diario para construir una sociedad donde quepamos todos en sana convivencia.”

No puedo olvidar la lección de Fe y amor que durante mucho tiempo me brindo esta entrañable familia, no quiero ni puedo recordar el momento pero si tengo que decir como Narciso, verdadero hombre de bien practico la ley de justicia, de amor y de caridad en su mayor pureza. Una fe inquebrantable en El Todo Poderoso, en su bondad, en su justicia y en su sabiduría; admitiendo que nada sucede sin su permiso sometándose, en todas las cosas, a su voluntad.

En muchas ocasiones, escuchamos las palabras “hombre de bien”. Yo, particularmente la he leído en muchas historias, reportajes y publicaciones, en los que prevalece; haber roto con la indignancia, con los vicios, con los malos pasos dados desde pequeños, entre otras cosas, pero sobre todo cuando se ha estado en una situación poco halagüeña y, luego de haber tenido una experiencia negativa ante la vida, se convierte la persona en un hombre de bien.

Yo pienso que Hombre de Bien, no debe ser el apelativo con el que las personas se refieran a aquellas otras que han caído y se han levantado, por haber conseguido vencer obstáculos y así obtener resultados inesperados.

El verdadero hombre de bien y Narciso Murillo, lo fue, es el que interroga a la conciencia sobre sus propios actos, se pregunta a sí mismo si no violó esa ley; si no ha hecho mal y si hizo todo el bien que podía; si despreció voluntariamente alguna ocasión de ser útil; si alguien tiene quejas de él; en fin, si hizo a otro lo que hubiera querido que hicieran por él. No tengo la menor duda de que Narciso, mi amigo Narciso lo fue, e interpretó con maestría en qué forma se pueden superar todas las barreras encontradas en el camino con esfuerzo, sin felonías y recurriendo siempre a los valores aprendidos.

En las numerosas actividades en las que estuvo implicado, demostró ser un excelente alumno mantuvo un buen nivel académico, profesional y universitario. Velaba por el bienestar y salud de los miembros de la gran familia universitaria. Luchador en todos los aspectos de su vida, compañero y amigo, indiscutiblemente gran apoyo y ejemplo para muchos de quienes tuvimos la gran oportunidad de conocerlo muy de cerca.

Su presencia daba la sensación subjetiva de sinceridad, aseo de indumento y psique; voz grave, potente y clara, palabra fácil y correcta y léxico limpio, sin engolamiento ni afectación; de entendimiento rápido y decisión meditada y serena; mano dura en guante blanco cuando fuera necesaria; incapaz de pronunciar palabra mal hiriente o de pensar en satirizar al prójimo con la menor alusión innoble o la fácil ligera puya. Liberal sin alharacas ni abdicaciones, temperamento llevado con deleite a la conciliación, como atributo social y como arma de gobierno.

Del Prof. Murillo me satisface glosar, su menosprecio a la falsa popularidad, de la que con gentil hombría quiso siempre huir, recordando con frecuencia aquella reflexión de Ramón y Cajal: «Ridículo es medir el aplauso por el ruido de la claque o por el alboroto de indocta muchedumbre y no por el elogio imparcial de espectadores insignes.

Si buceamos un poco más en la contemplación de la personalidad del Prof. Murillo afirmamos sin temor a equivocarnos que era un hombre que escuchaba. Cualidad magna, arte que puede adornar a un verdadero profesor universitario y si me apuran a un maestro, la de *saber escuchar*... saber y querer. Cuando los que aprenden son conscientes de que se les sabe escuchar, que se le quiere escuchar para enseñarle no solo el conocimiento sino como lo pueden adquirir, para facilitar tan laboriosa tarea, dará por vencidas las dificultades que, por el contrario, oponen los que padecen natural complejo de desatención sistemática. Saber hablar, aunque se crea y se considere atributo propio de todo ser humano, no es tan natural como parece: arte elemental pero arte (*saber andar, saber leer, saber hablar*), lo que no hay que confundir con el privilegio de la oratoria de excepción que no solo imparte clases magistrales sino que las adapta a cualquier tipo de discípulo.

De su exquisita cortesía se ha dicho y escrito tanto, que me parece ocioso insistir. La diligencia en el cumplimiento de los que para él eran sagrados deberes de cortesía le costó algún disgusto que resolvió como interlocutor de dotes muy atrayentes y libre de todo género de iconos. Hombre muy inteligente, de gran sentido común, poseyendo dotes de atracción poco comunes, de carácter más entero de lo que muchos podían pensar y así yo lo recuerdo y me gustaría que fuera el recuerdo de todos Vds. y no solo de mi imaginación.

Séame lícito, no obstante, matizar algunos aspectos de su recia personalidad completados con reflexiones ajenas pero de amistad común.

Difícilmente admitía la confusión, ahora corrientemente aceptada en los medios intelectuales, riguroso concepto de pudoroso respeto a lo público.

Subió la escalera que conduce a las cumbres de máxima categoría Universitaria peldaño por peldaño, sin improvisaciones, forjándose hombre de responsabilidad plena. Toda una gestión de moral pública ha sido prueba de su recto espíritu de equidad y de su fina calidad política, emprendida para la equidad universitaria y dotada de las armas intelectuales y científicas más eficaces en aquella época.

El duelo, no sé quien lo dijo, «no se cura, se asimila la pérdida si aprendes a convivir con la tristeza. La clave está en que a ese dolor físico y mental, grande e intenso, que se sufre tras la muerte de un esposo, un padre, un compañero y gran amigo, no se le añada sufrimiento. Lo importante no es la muerte, si no la oportunidad de lo que hemos vivido juntos. Ahora me gustaría vagar con Dicenta en este caminar póstumo junto a Narciso Murillo Fenol.

Vivir como tu, soñando con  
cosas que nunca viste., y seguir,  
seguir andando, sin saber porque  
motivo ni hasta cuándo.  
Tener fantasía y vuelo,  
que pongan al cielo escalas...y ver que nos faltan alas,  
que nos remonten al Cielo.

Porque si es triste mirar  
y la luz no percibir,  
más doloroso es amar...  
y no poderlo decir.

Sras. Y Sres. Comencé apoyándome en Lorca, anduve de la mano  
de Dicenta y quisiera terminar este, mi relato, deslizándome  
igualmente junto a mi gran amigo Narciso Murillo hasta la  
eternidad siguiendo al Sr. De Bergerad en su camino al paraíso.

Mi corazón no os dejará  
ni un segundo  
porque soy, y también seré  
en el otro mundo  
quien os amó desmesuradamente,  
aquel que...”

Es demasiado tarde.  
Vas a subir allí, a la luna opalina.  
Más de un alma noble  
hallaras en tu paseo.

Encontraras a Sócrates y a Galileo.  
Filósofo, poeta  
espadachín y dramático  
y músico y también matemático.

Amó mucho. No por su bien.  
Lo hizo todo  
y no hizo nada. Pero ahora se va, perdón  
no pudo hacer esperar  
al rayo de luna  
que lo vino a buscar.

Cuando entre en la casa de Dios  
brillará intensamente  
mientras diga su adiós  
algo inmaculado, meterá  
en un arrullo y se lo llevara para siempre

Y es...  
¿Qué es? Su honor y  
Su orgullo

Descansa en Paz

**PALABRAS FINALES DEL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ**

Excmas. e Ilmas. Autoridades que nos acompañan en este acto,  
Exmos. e Ilmos Srs. y Sras, académicos,  
querida familia de D. Narciso L. Murillo,  
Sras. y Sres., amigos:

Estas palabras finales que clausuran la memorable sesión que esta Institución dedica en el día de hoy a la personalidad inolvidable del académico numerario Dr. Murillo Ferrol deben iniciarse felicitando a los tres académicos que han glosado su figura desde diversos ángulos. Bellos y profundos discursos que hacen justicia a nuestro desaparecido compañero y muy querido amigo. Muchas gracias a los Drs. Bascuas, Martínez y Calatayud.

La bonhomía del Dr. D. Narciso L. Murillo con quienes lo tuvimos como compañero en esta Real Academia de Medicina y como ejemplo en la Universidad de Zaragoza fue tan comúnmente reconocida que no precisaría especialmente recurrir al momento postrero de las alabanzas para testificarla. No obstante seamos respetuosos con la tradición académica.

Me unió una profunda y larga amistad con el Dr. Murillo que se inició durante nuestra etapa universitaria en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada allá por los años 50 del pasado siglo. Muchos recuerdos vienen a mi memoria-él era ya un líder universitario- pero sin duda el más íntimo es el de nuestros paseos por el Campo del Príncipe cuando despedíamos al anochecer a nuestras novias en el Cristo de los Favores, muy próximo al domicilio de ambas. Poco deseo escribir ahora sobre este querido e íntimo pasaje porque como diría Quevedo “no excuso palabras sino las aprovecho”.

Con posterioridad nuestros caminos universitarios nos obligaron a profundizar en nuestras respectivas especialidades médicas y a emprender distintos derroteros. Ello no impidió que coincidiéramos en Madrid durante nuestras oposiciones a cátedras universitarias, donde mantenía un liderazgo indiscutible entre los aspirantes a ocupar una plaza de Anatomía. El Dr. Murillo se incorpora a la Universidad de Zaragoza y yo a la de La Laguna.

Años más tarde, durante el otoño del año 1975, nuestra interrumpida relación se reanuda con motivo de la llamada telefónica del Rector Murillo invitándome a participar en el concurso de traslado a la Cátedra vacante de Pediatría de su Universidad, gestión que felizmente cristalizó en muy pocos meses. En Zaragoza he tenido el privilegio de trabajar cerca de él en distintos niveles de responsabilidad universitaria y, sobretodo, hemos mantenido una profunda amistad familiar con añoradas veladas en las casas de Zaragoza y de Mallén en donde hemos compartido momentos de felicidad y complicidad y otros de profunda tristeza.

El 15 de marzo del año 1990 el Dr. Murillo contestó a mi discurso de recepción académica en esta casa que titulé “Transformaciones de la Pediatría en los últimos 25 años”. Sus reflexiones sobre mis preocupaciones éticas en torno a la investigación biomédica básica me tranquilizaron, así como los comentarios que dedicó al desarrollo embrionario y a la patología embriofetal, materias en las que era referencia internacional obligada y de las que se había ocupado ampliamente en su discurso de ingreso cuatro años antes “Nuevas modalidades de procreación humana”.

Estos pasajes de mis vivencias más felices en las que el matrimonio Murillo tanta influencia tuvo, no pueden oscurecer la relación entre Maruja y Mercedes, especialmente durante los duros días finales de mi querida esposa en los que su amiga actuó como un verdadero ángel protector y de los que se cumplen estos días 21 años.

El Dr. D. Narciso Luis Murillo Ferrol ha sido para muchos de nosotros, para sus amigos y compañeros, una de esas personas de las que decía Albert Camus que “ayudan a vivir”. Así lo guardaremos en nuestra memoria, como ejemplar referencia.

He dicho.

SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 5 DE JUNIO DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

MEDICINA Y DERECHO DE DAÑOS

POR EL  
EXCMA. SRA. D<sup>a</sup> DOLORES SERRAT MORÉ  
CONSEJERA DE EDUCACIÓN, CULTURA  
Y DEPORTE DEL GOBIERNO DE ARAGÓN.  
ACADÉMICA CORRESPONDIENTE.  
PROFESORA TITULAR DE MEDICINA LEGAL DE LA FACULTAD  
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.



## MEDICINA Y DERECHO DE DAÑOS

Excmo. Sr Presidente

Excmo. Sras. y Sres. Académicos

Autoridades

Sras. y Sres.

Queridos amigos

### AGRADECIMIENTOS

La Medicina y el Derecho son dos ciencias que pese a sus notables diferencias tienen también muchos elementos en común. Y quizá el más importante es que ambas ciencias buscan, desde lugares diferentes de la realidad, el bienestar del hombre. La Medicina como instrumento al servicio del mantenimiento y recuperación de la salud y el Derecho como medio para la consecución de la justicia y la convivencia en paz entre los hombres.

En definitiva medicina y derecho son ciencias al servicio de la preservación de la dignidad de las personas. La medicina actuando ante la patología humana y el derecho ante la patología de las relaciones sociales.

Las relaciones de la Medicina con el Derecho se concretan en la Medicina Legal y Forense, una ciencia definida por Piga como la medicina en el Derecho y por Fernández Cabeza como la medicina para el Derecho. Pero quizá una de las definiciones más descriptivas del *que* y el *para que* de la medicina legal y forense es la de Gisbert Calabuig que la entiende como el conjunto de conocimientos médicos y biológicos necesarios para resolver los problemas que plantea el Derecho tanto desde la perspectiva teórica, contribuyendo a la evolución y perfeccionamiento de las leyes, como desde la práctica auxiliando en la resolución de los casos.

El ámbito de las aportaciones de la Medicina al Derecho se ha ido ampliando en los últimos años, y no cabe duda que uno de estos ámbitos tiene que ver con la evolución jurídica, doctrinal y conceptual del Daño, y en concreto del daño a la persona, convirtiéndose éste en el elemento central del llamado Derecho de Daños. Un Derecho especializado que es producto de la evolución a través de los siglos de la Lex Aquilia y que alcanza su desarrollo en la época actual, y cuyo fin fundamental es evitar que existan daños no resarcidos

porque su autor no resulta fácilmente identificable. En definitiva un ámbito del Derecho que más allá de otras funciones que se le puedan atribuir, tiene como fin fundamental la reparación integral del daño.

Hablar de Medicina y Derecho de Daños puede hacerse desde una visión amplia, referida en general a los daños de cualquier origen y naturaleza que requieren de conocimientos médicos para buscar la solución jurídica; o desde una visión restrictiva para referirnos de forma expresa a los daños derivados de la asistencia sanitaria y que son en la actualidad fuente de numerosas reclamaciones judiciales.

En esta intervención, y aún a riesgo de decepcionarles lo que pretendo es referirme a la visión amplia, analizando primero la evolución del Derecho de daños y su proceso de armonización europeo, y de otra la evolución de los sistemas de valoración del daño y en particular de los baremos médicos en la valoración de daños personales.

## **DERECHO DE DAÑOS**

Desde el origen de la historia de la humanidad la respuesta jurídica al daño ha estado presente en todas las normas, primero desde la venganza, era la época muy primitiva de la Ley del Talión, en donde se debía penar “ojo por ojo” y “diente por diente”, y después desde la compensación del daño tal como se contemplaba en la Ley de las XII Tablas.

Fueron los juristas romanos los que definieron las tres grandes máximas del comportamiento social, y que se han convertido en los principios rectores de toda sociedad organizada, como son: vivir honesto, dar a cada uno lo suyo y **no causar daños**.

Para el Derecho Romano la conducta lesiva de un individuo requiere una sanción jurídica, nacida de una exigencia ética -el autor del daño responde de su conducta- y de un deber legal, reparar la injusticia que comporta en sí mismo el hecho dañoso.

El Derecho Romano estuvo muy lejos de colocar la culpa en el lugar protagonista, cosa que si empieza a ocurrir en el Derecho Bizantino y especialmente en la Edad Media, cuando por la influencia del cristianismo la culpa comienza a dejarse sentir, aun sin ostentar el carácter de principio exclusivo y excluyente de la responsabilidad civil.

A finales del Siglo XVII con el movimiento racionalista el Derecho experimenta una profunda transformación advirtiéndose dos progresos básicos: **por un lado** la admisión creciente del título intencional (dolo o culpa), y **de otro** la diferenciación nítida entre la pena pública que recae sobre el criminal, y la

indemnización de daños causados a la víctima, que tienen carácter netamente privado.

Un papel importante en este proceso de transformación del Derecho lo tuvo Jean Domat, cuyas ideas dieron sustento a lo que sería el régimen de responsabilidad civil que habría de consagrar, años más tarde, el Código Civil francés: <<*No hay responsabilidad sin culpa. La culpa como fundamento exclusivo y excluyente de la responsabilidad*>>.

En materia de daños quizá la mayor transformación del Derecho se produce a finales del Siglo XIX principios del XX como consecuencia de los efectos de la Revolución Industrial y el advenimiento de la sociedad de masas que conllevaron un cambio en la percepción social del riesgo, en concreto el conocimiento y la aceptación del riesgo como algo inevitable y como el precio de la modernidad. Un cambio que supuso la aceptación de que las máquinas, que tantos beneficios ocasionan, se convierten a veces en factores generadores de daño, y por tanto que la posibilidad de sufrir daño afecta a todos.

Ello supuso **un cambio** en el planteamiento de la tradicional doctrina jurídica de la responsabilidad civil extracontractual, fundamentada en la culpa, comenzando a proliferar las primeras doctrinas que admiten, con diferente extensión, la idea de responsabilidad objetiva o responsabilidad sin culpa; **un cambio** en los principios inspiradores del Derecho desde el principio de culpa al principio resarcitorio del daño; y **un cambio** en el elemento central del proceso, desde el causante del daño que debe ser sancionado, a la víctima que tiene derecho a la reparación integral del daño.

En definitiva desde esta visión socializadora del Derecho lo que se pretende es **reparar** la alteración del equilibrio social producido por el daño causado a uno de sus miembros, **buscar** la solidaridad y la equidad, y **conseguir** la sensibilidad de la doctrina y la legislación ante los fenómenos sociales consecuentes e inevitables a los tiempos actuales donde la vida se desarrolla entre innumerables riesgos. En definitiva atender el principio de necesidad que las sociedades contemporáneas exigen, y una política de igualdad ante los sacrificios exigidos por el interés público. Quizá es por esta visión que algunos juristas dicen que no estamos ante supuestos de responsabilidad, sino supuestos de garantía.

Al cambio influyeron también otros elementos:

- La aparición del principio *«pro damnato»* como criterio inspirador de las resoluciones de los tribunales.
- La promulgación de nuevas leyes de responsabilidad por riesgo (caza, productos defectuosos, navegación aérea, tráfico, etc....).

- El desarrollo del Derecho del seguro: el aseguramiento de los riesgos. Su fin dicho de forma simple es que “todo riesgo tenga un garante y todo daño una indemnización”.
- Y por último y muy importante, la influencia de las disposiciones europeas sobre la legislación española.

En este sentido desde finales del siglo XX surgió la idea de un Derecho Europeo de daños, enmarcada dentro de la idea de un derecho común europeo y ligada al proceso de unificación política y de construcción de una identidad europea.

Una idea que tiene defensores y detractores, **los primeros porque** creen que la armonización europea es buena al permitir la interpretación unificada de las normas. **Porque** la diversidad legal no existe cuando se trata de principios básicos de justicia. **Porque** creen que una Europa sin fronteras no puede tener países con niveles diferentes de responsabilidad civil. **Porque** creen que a medida que Europa se convierte en un espacio único de convivencia se hace mayor la necesidad de reglas uniformes sobre como compensar los actos dañosos.

Pero **frente a estos no faltan los que creen** que la armonización no es necesaria **porque** los estándares de vida son diferentes en numerosas regiones de Europa y que estas diferencias fácticas deben reconocerse por el derecho. **Porque** la tradición jurídica, es decir la cultura legal, es distinta en los países europeos y las diferencias no pueden desestimarse. O **porque** alegan la falta de competencia o las competencias restringidas de la Unión Europea en Derecho civil, algo que es cierto, pero que según muchos juristas, amparados en lo declarado por la Corte de Justicia Europea, creen en la posibilidad del reconocimiento de competencias implícitas para regular cuestiones interrelacionadas, sin las cuales el tratado o las leyes no tendrían significado o no podrían aplicarse en forma razonable y útil.

En esta línea son varias las iniciativas planteadas políticas y académicas. Entre las **políticas** destacan distintas resoluciones del Parlamento Europeo del 89, del 94 o de 2001, que como conclusión si bien renuncia a corto plazo a la promulgación de un Código Civil Europeo detallan un ambicioso calendario para avanzar en la armonización de los derechos privados nacionales. Entre las **académicas** sobresalen la elaboración de informe sobre principios comunes, que dentro del proceso de europeización del derecho privado ocupan una posición intermedia, pues sin ser normas pretenden desplazar las que hoy se encuentran en los Derechos privados nacionales.

Para la elaboración de los principios europeos sobre derecho de daños se creo en 1992 por Jaap Spier el Grupo Europeo de Derecho de Daños que tras más de 10 de de trabajo, en mayo de 2005 fueron presentados.

Como decía, los principios no son normas jurídicas, pero están contruidos a partir de la normativa existente en los diversos países y por tanto constituyen un conjunto doctrinal de cierta fuerza persuasiva y una aproximación a lo que, en el futuro, puede representar una cierta armonización del Derecho Europeo de la Responsabilidad Civil Extracontractual, ámbito en el que todavía el Legislador europeo no ha intervenido aún con carácter general.

Hoy los principios europeos sobre derecho de daños sirven como pilares para la evolución y construcción de los derechos de daños nacionales y también como medios para interpretación de las cuestiones más controvertidas como son los conceptos de daño, los daños resarcibles, los criterios de atribución, la causalidad o las causas de exoneración y los principios de su evaluación. De hecho en España estos principios han sido citados en diferentes sentencias del Tribunal Supremo, en concreto las Sentencias 1087/2008, 102/2009, 366/2010 y 536/2012.

De forma sistemática y como síntesis de esta evolución dedicare unos minutos para delimitar que es el derecho de daños y cuales son sus fines, así como a definir el daño y sobre todo establecer con la mayor claridad posible los daños resarcibles.

El Derecho de Daños engloba en sí el tratamiento general de la jurisprudencia sobre los distintos supuestos de responsabilidad extracontractual, inspirado en el principio de reparación plena e integral del daño que se plasma en 4 reglas fundamentales:

1. El daño debe ser fijado al momento de la decisión.
2. La apreciación del daño debe formularse en concreto, para conseguir un equivalente indemnizatorio ajustado al daño producido a la victima y que además de integral sea equilibrado y equitativo.
3. La indemnización no debe ser inferior al perjuicio sufrido.
4. La reparación no debe ser superior al daño sufrido.

Es decir que no se deben dejar daños sin indemnizar y no se deben indemnizar los mismos más de una vez.

Reparación integral no significa que al perjudicado se le deban reparar todos los daños, sino solo los daños sufridos imputables a la conducta de un tercero, es decir los llamados **daños resarcibles**, es decir daños ciertos, daños derivados de actos ilícitos o de situaciones previamente determinadas en el CC o en una ley especial, y siempre que exista nexo de causalidad entre la conducta y el daño.

Clásicamente se ha entendido que el Derecho de Daños tiene su razón de ser en las acciones que puede ejecutar la persona que sufre un daño, como

consecuencia de la conducta de otra, con el fin de conseguir su resarcimiento, es decir su finalidad es resarcitoria o reparatoria. Sin embargo el moderno derecho de daños, apoyado en argumentos lógicos, sociológicos y económicos, entiende que también se le pueden atribuir otras funciones: distributiva, demarcatoria, satisfactiva, pero sobre todo una finalidad preventiva, basada en el principio de *mas vale prevenir que curar*, pues si bien existe en deber jurídico de reparar el daño causado también es una misión irrenunciable del derecho civil evitar el daño, y por tanto de dictar normas que induzcan comportamientos adecuados a personas y empresas para reducir la probabilidad y/o gravedad de los sucesos generadores de daño.

Son muchos los factores que han influido en el desarrollo del derecho de daños, por una parte y como hemos dicho el incremento de las actividades generadoras de riesgo y la aprobación de leyes especiales, que han supuesto en el mundo occidental un incremento sustancial de las reclamaciones, de otra las causas vinculadas al desarrollo de la sociedad, destacando:

1. el papel más activo de los protagonistas del sistema indemnizatorio, con menor tolerancia ante el infortunio por parte de las víctimas y menos conformidad por parte de quienes tiene que asumir el coste.
2. El éxito judicial de las nuevas pretensiones indemnizatorias, con el reconocimiento de nuevos daños
3. Los cambios científicos, técnicos y organizativos que han opuesto en tela de juicio algunos elementos clásicos de cualquier acción de daños, por ejemplo en materia de causalidad, de daño indemnizable o el alcance de la responsabilidad por derecho ajeno.

El **Daño**, es el elemento central del llamado Derecho de Daños, pero su concepto y clasificación sigue generando mucho debate y controversia. Unos consideran el daño como la lesión de un derecho subjetivo patrimonial o extrapatrimonial, o como la lesión de un interés legítimo que es presupuesto de un derecho, otros lo consideran como el resultado o consecuencia de la acción dañosa. En este caso, como dice Pizarro, esas consecuencia pueden entenderse en sentido amplio, como toda ofensa o lesión a un derecho o aun interés legítimo, o en sentido restringido, como daño resarcible, y en este caso ya no se identifica solo con la lesión del derecho y/o interés, sino que debe existir relación de causalidad para considerarlo como elemento o presupuesto de responsabilidad.

En síntesis la doctrina actual define el daño desde un punto de vista objetivo como *el menoscabo que a consecuencia de un acontecimiento o evento determinado sufre una persona en sus bienes naturales, en su propiedad o en su patrimonio.*

Con respecto a su clasificación, la doctrina tradicional distingue entre daños patrimoniales y daños extrapatrimoniales o morales, pero teniendo presente que lo habitual es que un mismo hecho puede provocar ambas clases de daño, de forma directa, o de forma indirecta, bien porque todo daño patrimonial tiene cierto grado de afectación moral, bien porque el daño extrapatrimoniales puede tener consecuencias patrimoniales.

La diferencia jurídica entre ambos tipos de daño viene determinada por el distinto papel que tiene el dinero para resarcir el daño. En los daños patrimoniales hay una disminución de utilidad que se reintegra o se repara con dinero, o con bienes intercambiables con dinero, mientras que el daño moral supone un reducción del nivel de satisfacción o utilidad que ni el dinero ni otros bienes pueden llegar a reponer, por tanto en estos el dinero solo sirve como paliativo o como una compensación por el daño.

Esta diferenciación se considera hoy insuficiente sobre todo desde la configuración terminológica del daño a la persona, un daño que para unos es **sinónimo de daño moral** (Girard o Lafaille), para otros **es un subtipo de daño moral** (Trasegmes y Suescum). Otros defienden que el daño moral es un **subtipo de daño a la persona** (Fernández Sessarego), y por último están los que consideran que **el daño a la persona es un daño independiente del daño moral** (Morales Godo).

Sea cual sea la postura doctrinal la realidad es que de una forma general se entiende el daño a la persona como *todo detrimento o perjuicio ocasionado en los bienes patrimoniales o extrapatrimoniales de la persona*, pero con distintas interpretaciones desde la Medicina y desde el mundo jurídico,

**Desde la Medicina**, en general el daño a la persona se identifica con el daño corporal y/o con el daño a la salud, es decir daño al bienestar físico, psíquico o social de la persona, y aunando distintos definiciones se puede definirse el daño corporal como *toda modificación peyorativa respecto al estado anterior de la persona que puede producirse tanto en sus bienes patrimoniales como extrapatrimoniales, con o sin alteración psicofísica y/o anatomofuncional*.

**Desde una perspectiva jurídica** se distingue el daño a la persona del daño corporal, entendiendo que éste una forma de daño a la persona, pero que no todo el daño a la persona es daño corporal. Como dice **Vicente**, el daño corporal es un daño a la persona que se configura como el perjuicio de naturaleza no patrimonial que recae en la esfera del propio cuerpo, es decir, es el daño a la integridad física y psíquica, o la alteración anatómica o funcional del organismo que puede tener por si consecuencias pecuniarias presentes y futuras y consecuencias morales.

Estas diferencias conceptuales del daño a la persona pueden parecer absurdas para los legos en la materia, sin embargo son fundamentales para

establecer con claridad cuales son los daños resarcibles, sobre todo por la coexistencia de dos escuelas las que admiten la resarcibilidad de los daños morales y las que la niegan.

Desde la perspectiva evolutiva resarcitoria podemos decir que el concepto de daño a la persona ha pasado por tres etapas, la **primera**, en la que se consideraban daños extrapatrimoniales y no se admitía la posibilidad de indemnizar daños morales, y por tanto de indemnizar los daños a la persona. La **segunda**, en la que se indemnizan algunos supuestos de daño morales, en cuanto producen repercusiones patrimoniales (se atiende al daño emergente y al lucro cesante), y la **tercera** en la que prácticamente tanto la doctrina como la jurisprudencia admiten la indemnización de daños morales, con independencia de las posibles repercusiones patrimoniales que de los mismos se deriven, y se admite que se pueden incluir como daño patrimonial todo menoscabo o detrimento que se produce en los bienes que componen el patrimonio natural de una persona, siempre que sean susceptible de una evaluación monetaria mediante baremos, protocolos o pruebas periciales.

La consideración como patrimoniales de los daños a la persona provenientes de lesiones o de deterioro psicológico ha supuesto una limitación del concepto de daño moral, que queda restringido a las perturbaciones de la personalidad o dignidad personal que por su naturaleza no se puede incluir en los daños patrimoniales.

De cualquier forma la resarcibilidad del daño moral queda hoy claramente establecida en los principios europeos de daño que distingue el **daño patrimonial** resarcible y recogen una noción amplia de patrimonio de la víctima, estableciendo que los daños patrimoniales pueden derivar o bien de daños corporales o muerte o bien de la pérdida, destrucción o daños a las cosas.

Con **respecto a los daños no patrimoniales** adoptan un principio amplio más cerca de la tradición española que de los sistemas más restrictivos. Proponen distinguir los casos de lesiones corporales de los de muerte, y estos a su vez de otros supuestos de daños no patrimoniales como por ejemplo la privación de libertad o la intromisión en los derechos al honor, intimidad o la propia imagen.

Respecto a las **lesiones corporales** considera que en la mayoría de los ordenamientos jurídicos europeos la indemnización por daños patrimoniales derivado de la lesión (daño emergente y lucro cesante) es una necesidad ineludible, pero fuera de estos la disparidad es tan grande que los principios solo señalan la posibilidad de que los tribunales puedan otorgar indemnización.

Los principios no se pronuncian respecto al como se debe valorar el daño pisco-físico, en si debe existir o no un Sistema de baremos, pero si que requieren respecto de ambos tipos de daño que en la cuantificación de las indem-

nizaciones (incluidas las que correspondan a personas allegadas a la víctima fallecida o que ha sufrido lesiones graves) se deberán conceder sumas indemnizatorias similares por aquellas pérdidas que sean objetivamente similares.

En definitiva hemos visto como la doctrina actual estima que es de justicia indemnizar el daño a la persona y que no sería justo indemnizar solo por los daños patrimoniales, porque sería tanto como admitir que al Derecho solo le interesa el patrimonio y resta importancia a la persona.

La admisión del derecho al resarcimiento de los daños morales, tanto del daño corporal como de los daños morales puros, ha supuesto que para la correcta reparación es necesaria **la evaluación del daño**, es decir determinar la intensidad y gravedad del daño que permita fijar el quantum indemnizatorio.

En nuestro ordenamiento la determinación del quantum de la indemnización es competencia exclusiva de los órganos judiciales, que deberán hacerlo caso por caso, valorando las pruebas practicadas en autos y evitando la arbitrariedad.

## **ENTRAMOS ASÍ EN LA SEGUNDA PARTE DE LA EXPOSICIÓN, ES DECIR EN LA VALORACIÓN DEL DAÑO**

El objetivo último de la valoración del daño es su reparación, restitución o al menos compensación, lo que obliga a una descripción de ese daño en todos los ámbitos, es decir a captar todo lo peyorativo que ha provocado, con el propósito de definir el quantum indemnizatorio.

Según Mariano Medina para ello se requiere un sistema de valoración que se rija por dos principios:

1. **Principio de integridad reparatoria:** un principio finalista que se proyecta sobre todo el Derecho de Responsabilidad civil independientemente del cual sea su criterio de imputación. Se trata de un concepto indeterminado por cuanto la definición de daño reparable se caracteriza por su falta de concreción, ya que no está sujeto a previsión normativa alguna y quedando a la discrecionalidad judicial.
2. Principio de reparación integrada o **vertebración** que es un principio instrumental o un medio técnico para conseguir el fin (reparación integral del daño), y consiste en la separación por un lado de los daños extrapatrimoniales y de otro los patrimoniales, y los distintos subconceptos de estos de forma que cada daño puedan traducirse en sus correspondiente partida resarcitoria.

Si toda valoración del daño es compleja, la **valoración del daño a la persona**, de los daños corporales y morales puros, es una tarea de dificultad extrema

debido a que tenemos que cuantificar y valorar elementos que no son mensurables ni indemnizables en su plena medida. Y si difícil es establecer el alcance exacto del daño causado, tanto más determinar el quantum indemnizatorio.

Necesitamos un sistema que:

- Valore todos los daños, pues un sistema valorativo que se refiere a los daños personales pero se ocupa en exclusiva de los corporales, olvidándose de la esfera extra corporal es un sistema incompleto.
- Que facilite una valoración objetiva, cuantificable, reproducible y rigurosa que permita dar respuesta rápida a los procesos judiciales.

La valoración del daño a la persona, del daño corporal, es fundamentalmente un problema médico-biológico pero sus consecuencias son un problema jurídico. Su apreciación debe hacerse fundamentalmente con una prueba pericial médica, una prueba en la que el juzgador solicita al perito afirmaciones de valor absoluto: cantidades concretas de daño objetivables sin género de duda y claros nexos causales, y en la que el perito se mueve en términos de probabilidad, lo cual se traduce en conflictos que solo pueden resolverse con excelencia de la Ley y con criterios profesionales correctos, con informes médico-legales bien fundamentados en exploraciones clínicas y pruebas de rigor.

En esta necesidad de valoración médica de los daños personales se encuentra el origen de **la valoración del daño corporal**, una parte de la medicina legal dedicada de forma específica a la evaluación de las repercusiones de las lesiones y sus secuelas en los distintos ámbitos de la vida, y su relación con las distintas jurisdicciones del derecho. **Una ciencia aplicada** cuyos conocimientos se encaminan hacia una finalidad esencialmente práctica, la valoración de daños, y **una ciencia especializada**, por cuanto se precisa de conocimientos que aporten un análisis científico de hechos médicos de cualquier especialidad orientados a las necesidades de la administración de justicia, es decir aportar criterios que hagan entendibles al juez y a los abogados los aspectos médicos vinculado a las lesiones y sus consecuencias.

De hecho, como dice el preámbulo de la guía baremo europea de daños corporales, *valorar es escuchar, observar, medir, comprender y explicar para hacer comprender*.

Desde la perspectiva médica dos son las cuestiones que implica la valoración del daño corporal:

1. Determinar lo que hay que medir, en definitiva cual ha sido el daño y sus repercusiones.
2. Determinar cómo se mide, es decir explicar cuál es el sistema de valoración. En este sentido se ha observado una gran evolución desde los sis-

temas tradicionales regidos por la libertad metodológica y que implicaba tantos criterios diferentes como peritos y que se basaban fundamentalmente en un modelo descriptivo, hasta los modelos que cuantifican el daño con algún sistema cuasi matemático : tablas de cálculo, baremos etc. De hecho a partir de la década de los 70 se generaliza el sistema de baremos tanto en España como en el extranjero, con modelos específicos para contingencias concretas (accidentes de trabajo, minusvalías, lesiones y mutilaciones de guerra, accidentes de tráfico, etc.).

Por tanto parece que en los últimos años en materia de valoración de los daños personales la balanza se inclina en España a favor de los baremos médicos, pero sin olvidar que hay médicos y juristas que los defienden y otros que los critican, y todos con argumentos de peso, que no paso a detallar para agilizar la exposición.

Opiniones al margen y a decir de la mayoría, la ponderación de las ventajas y los inconvenientes, inclina la balanza a favor del sistema de baremos al considerar que los inconvenientes pueden salvarse con el buen hacer del perito medico, como dicen Muñoz y Represa “*todos los baremos son buenos siempre que el perito sea bueno*”, siempre que el perito relativice su uso, reconociendo su utilidad pero no convirtiéndolo en el único fin del peritaje sino en una parte más del mismo.

El desarrollo de los sistemas de valoración se produce de forma paralela en distintos países de la UE, partiendo de dos modelos fundamentales: el modelo llamado **modelo francés** y el **modelo inglés**, seguido por Inglaterra, Alemania, Austria y Países Bajos.

Un papel importante en la configuración de los sistemas de valoración de daños personales en Europa lo tuvieron las Directivas relacionadas con la responsabilidad civil del automóvil y de forma muy especial **Resolución (75) 7** adoptada por el Comité de Ministros el 14 de Mayo de 1975 relativa a la reparación de daños en caso de lesiones corporales y fallecimiento.

La realidad es que en Europa la valoración y reparación de los daños corporales está basada en disposiciones legales y tradiciones jurisprudenciales y doctrinales de carácter muy diferente, y sus consecuencias la gran variabilidad de las indemnizaciones, lo cual es contrario a la igualdad y además genera una falta de previsibilidad que dificulta los acuerdos transaccionales e impide reducir la litigiosidad.

Las evidencias de esta variabilidad indemnizatoria llevan a plantear la pregunta de si es necesario un Baremo Europeo para la valoración del daño corporal, y como dice acertadamente Moreno Fernández hay razones para el sí y para el no, todas igualmente respetables, pero en cualquier caso la realidad es que la diferencias de los distintos ordenamientos jurídicos, y las frecuentes con-

troversias y repercusiones transfronterizas de las indemnización de los daños corporales, justifican una cierta aproximación de las prácticas de evaluación existentes para facilitar la libre circulación de personas.

Por ello la Comisión jurídica del Parlamento Europeo propuso la creación de dos grupos de trabajo, uno de juristas y otro de médicos evaluadores (Proyecto Busnelli-Lucas) para estudiar la posibilidad de armonización de las reglas aplicables a los daños psicofísicos derivados de daños personales, y establecer unos principios y las reglas generales de aplicación para que fueran aceptados por todos los Estados Miembros. Fruto de su trabajo en mayo de 2005 la Comisión Europea presentó una propuesta de Resolución sobre una *“Baremo-guía europeo de evaluación del menoscabo a la integridad física y psíquica”*, como guía de referencia, cuando se proceda a evaluar lesiones fisiológicas estrictamente consideradas, quedando al margen la apreciación del daño patrimonial y del daño moral resultante de las mismas.

La Guía opta por un modelo basado en un baremo médico y un baremo de indemnización y por un sistema porcentual para no modificar en demasiada profundidad la práctica médico-legal de los peritos europeos. No es un maxi-baremo, sino una guía que ofrece los porcentajes centrales relevantes para las lesiones de los órganos y de las funciones, y su orden de magnitud es el porcentaje de “incapacidad personal” referida a la vida diaria habitual de la persona, y evaluado desde la perspectiva más funcional posible, de forma que cuando la función valorada es susceptible de prótesis, ortesis o ayudas técnicas eso tiene que tenerse en cuenta en la valoración final.

La guía no ofrece unas “cifras estándar”, sino que requiere la aplicación de un enfoque clínico de las secuelas y el análisis de sus consecuencias objetivas en la vida diaria.

La guía no tiene carácter prescriptivo sino orientador, por lo que el porcentaje resultante de las valoraciones deberá explicarse sistemáticamente, y cuando se trate de secuelas graves, imperativamente.

Además la guía está sujeta a modificaciones futuras siendo un Observatorio Europeo del baremo, el que se encargará de su revisión permanente en función de los comentarios, las críticas fundadas, los problemas de utilización, los métodos de evaluación y el avance de los conocimientos médicos.

En España **el análisis de la evolución histórica de la valoración del daño a la persona** pone de manifiesto que es en los años 70 cuando empieza a surgir la necesidad de un sistema de valoración y que su desarrollo gira en torno a la valoración de los daños originados en accidentes de tráfico. En pocos años pasamos de una etapa marcada por la ausencia de regulación y regida por la plena discrecionalidad judicial, a otra marcada por la existencia de un baremo médico de valoración de daños causados en accidentes de circulación,

el aprobado por la Ley 30/1995 y modificado por el RDL 8/2004) que nos convierte en el primer país europeo que impone de su utilización obligatoria en estos casos, pero que su utilización se amplía a daños de otros orígenes de forma orientativa muy rápidamente.

Con la publicación de los principios europeos sobre derecho de daños, la publicación de la “*Guía baremo europea para la evaluación de las lesiones físicas y psíquicas*” y la publicación de la Ley de 21/2007 se inicia en España una etapa de reflexión respecto a la necesidad de modificar el baremo.

En este sentido en Julio de 2011 se constituyó formalmente una comisión de expertos para la reforma, que en la actualidad sigue trabajando, pero que según sus previsiones el baremo reformado podría estar disponible a finales de este año.

No encontramos pues en un momento de transición **del baremo actual al baremo reformado**.

El baremo actual se articula en torno la teoría del doble trípode (para tres supuestos de daño: muerte, lesiones permanente, y lesiones temporales, dos tipos de consecuencias valoradas en tablas de indemnizaciones básicas y de factores correctores), y lo que proponen los expertos del grupo de trabajo (Martín Casals y otros) es sustituir el actual sistema de doble trípode por un sistema de triple trípode para respetar escrupulosamente el principio de vertebración del daño y separar claramente las consecuencias estrictamente personales referidas al daño moral y las consecuencias patrimoniales, recogiendo estas últimas en tablas específicas de daño patrimoniales o tablas C.

Se apuesta por una organización estructural de triple trípode: 3 categorías de daños por tres categorías de consecuencias, distinguiendo entre perjuicios ordinarios, perjuicios personales y perjuicios patrimoniales en cada una de las categorías: muerte, lesiones permanentes y lesiones temporales.

El objetivo del nuevo baremo es construir un sistema técnicamente sólido, socialmente justo y económicamente factible. Un sistema que propone muchas válvulas de seguridad y puntos de ajuste y que debe ser objeto de un riguroso análisis de impacto económico que permite ajustar aquellas partidas que puedan dificultar la sostenibilidad de la propuesta e incrementar aquellas otras que deban retocarse para hacerla socialmente más justa.

Establece como novedades la modificación de las categorías de perjudicados en los supuestos de muerte, la inclusión dentro de los perjuicios personales de la pérdida de calidad de vida o la determinación de los gastos por ayuda de tercera persona en los casos de lesiones permanente o secuelas, o los criterios de determinación del lucro cesante mediante el método del multiplicando y del multiplicador tanto en los supuestos de muerte como de lesiones permanentes.

A decir de los propios expertos los cambios en el baremo pueden mejorar las indemnizaciones al lesionado grave en daños patrimoniales, y suponer un incremento de las cuantías de las indemnizaciones entre un 12 y un 15%, algo que preocupa a las compañías de seguros que piden que sea de un 9%.

Sea cual sea el baremo debemos plantearnos la cuestión de cómo podemos **contribuir desde la Medicina a la mejora del sistema de valoración de daños, y sobre todo aportar criterios más objetivos y/o científicos**, especialmente en aquellas cuestiones más controvertidas como son la valoración del lucro cesante futuro, la diferenciación entre daños corporales y morales y la valoración más equitativa de las lesiones temporales.

En este campo y desde el punto de vista médica son interesantes las reflexiones forense que plantea Juan Antonio Cobo en dos trabajos, la arquitectura del daño I y II, con las que además intenta acercar el baremo de daños a la guía europea de daños personales.

En relación con el lucro cesante futuro que se valora en términos de probabilidad, propone distinguir distintas categorías: presumible o casi seguro, probable (medido en tres niveles, alto medio y poco) y posible.

En los daños corporales propone distinguir entre 1.- Daños comunes o básicos, que son iguales para todas las personas que tienen la misma lesión. 2.- daños individuales o personales, que son especiales o diferentes para cada individuo dañado, y dentro de estos aquellos que son excepcionales.

Para el daño temporal propone una valoración que aplique criterio de analogía proporcional, ya que la realidad clínica del daño no supone pasar de forma brusca de día hospitalario a impeditivo o no impeditivo, y además hay situaciones de daño que no se corresponde con ninguno de ellos en su totalidad.

**Sin duda en relación con los sistemas de valoración hay muchas otras cuestiones de interés, pero me gustaría referirme muy brevemente a dos:**

La utilización del Baremo para valorar daños de origen distinto a los accidentes de tráfico en las distintas jurisdicciones con fines orientativos está plenamente aceptada pero con interpretaciones dispares lo que es motivo de mucha controversia. De hecho y es llamativo la mas reacia ha sido precisamente la jurisdicción civil. En cualquier caso son varias las sentencias que aceptan su aplicación orientativa pero que especifican que no se trata de una aplicación por analogía, pues eso supondría admitir la existencia de una laguna legal, lo cual no es cierto porque nuestras normas mantienen la potestad judicial para la determinación de las indemnizaciones.

Otra tema de especial interés es el debate sobre si es necesario un baremo generalizado que pueda ser aplicable a la valoración de daños de cualquier origen, o si es preferible un sistema de baremos específicos.

En España la realidad es que parece haberse optado por un sistema de baremos específicos, y prueba de ello es que a la vez que un grupo de expertos trabajan en la reforma del baremo de daños en accidentes de tráfico, otro grupo está a punto de presentar el baremo específico para valoración de daños sanitarios, de hecho, a decir de sus integrantes se encuentra en su fase final previa al trámite legislativo.

Sin duda el baremo específico de daños sanitarios es un tema que merece un análisis específico y una reflexión profunda, pero a modo de resumen puedo decir que su necesidad deriva de la incertidumbre que provoca la falta de criterios y de estándares debidamente baremados, de la inseguridad jurídica sobre el quantum indemnizatorio y de la falta de agilidad en la solución de los conflictos, todo lo cual afecta negativamente a los profesionales, a los pacientes y a las instituciones sanitarias.

Además y sin negar el valor y la utilidad del baremo de accidentes de tráfico, o incluso el carácter orientador del baremo-guía europeo, no es menos cierto que son insuficientes para resolver problemas causados por daños específicos sanitarios, en especial los relativos a los derechos del paciente (al consentimiento informado, la información, la historia clínica, el secreto profesional), o al daño moral, que debería en estos casos definirse con precisión, determinar los factores que contribuyen a su determinación y la forma de fijar el montante indemnizatorio del mismo, pues si bien no es baremable es muy conveniente establecer unos límites, unos máximos que pueden cifrarse en un porcentaje de la indemnización generada por el daño sanitario directo y modularse en función de indicadores y/o criterios objetivos (sufrimiento, capacidad de relación sociales, etc.). Además hay que tener en cuenta la especial situación de la persona que puede reclamar, que ya no se trata de un politraumatizado, normalmente previamente sano, sino de un enfermo que accede al servicio sanitario con la expectativa de ver mejorada su situación.

Para finalizar haré una reflexión sobre el Derecho de Daños y Medicina desde cuatro puntos de vista distintos:

- **Académico:** El Derecho de Daños es un Derecho especializado y dinámico que requiere una formación medico-legal adecuada a juristas y médicos para que comprendan las distintas repercusiones del daño en la vida cotidiana de las personas, y que permita a los médicos repensar jurídicamente los aspectos clínicos, y a los juristas repensar medicamente sus decisiones. Como decía Piga, es imprescindible saber el porque para dirigir el como de las actuaciones.
- **Jurídico:** En un mundo globalizado y con una creciente movilidad de las personas es cada vez mas necesario una armonización de los sistemas de reparación de daños, y en este sentido y en el marco de la Unión

Europea hay que seguir avanzando para aprobar una Directiva marco que contemple los principios generales en materia de daños personales y también los principios para un sistemas de valoración de los daños en general y de los corporales en particular. Un sistema que debe basarse en los principios de igualdad y justicia, es decir que favorezca que a secuelas idénticas, tasas idénticas y reparación idéntica.

- **Médico, o médico-legal:** La necesidad de potenciar las investigaciones en materia de daños a la persona y los estudios comparados de los distintos sistemas de valoración con el fin de mejorar los baremos médicos, aportando criterios científicos y técnicos para dar la mayor objetividad a la determinación y cuantificación de los daños corporales, medicamente constatables y evaluables, y favorecer la constatación de los daños y perjuicios personales o morales medicamente descriptibles pero no constatables y por tanto no evaluables medicamente, pero que si deben ser tenidos en cuenta en la valoración final. No olvidemos que como dijo Marino Bargagna “*Los baremos son una experimentación sin fin*”.
- **Social:** las consecuencias del daño afectan a la sociedad en su conjunto y tienen un elevado coste tanto en morbimortalidad como económico, por tanto es imprescindible fomentar la adopción de medidas preventivas para evitar o disminuir los riesgos y establecer formulas para el reparto de costes cuando el daño se produce. En este sentido hay que admitir que la reparación integral del daño y la continua ampliación de daños indemnizables, con cuantías adecuadas, conlleva parejo un incremento de los costes que la sociedad debe estar dispuesta a asumir.

Termino compartiendo la reflexión de Domenik Vetri, Catedrático de la Universidad de Oregón cuando dice *el problema crucial en materia de daños personales no es el de la responsabilidad, sino el daño. Sobre responsabilidad hay formidables trabajos doctrinales, sin embargo, hablar de daños y en particular de su magnitud no proporciona sencillos discursos.*

Muchas gracias a todos por vuestra asistencia.

He dicho.

SOLEMNE SESIÓN DE RECEPCIÓN  
DEL DÍA 2 DE OCTUBRE DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

ANATOMÍA DE LA ENFERMEDAD  
DE ALZHEIMER

POR EL ACADÉMICO ELECTO  
ILMO. SR. DR. D. MANUEL SARASA BARRIO

DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO  
DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. D. ARTURO VERA GIL

\*Publicado en tomo aparte.



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 16 DE OCTUBRE DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

MÁS ALLÁ DE LA PIEL.  
LAS PORFIRIAS: DE AYER A HOY

POR EL  
ILMO. SR. D. JOSÉ MASCARÓ BALLESTER  
CATEDRÁTICO EMÉRITO DE DERMATOLOGÍA  
DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA.  
ACADÉMICO NUMERARIO DE LA REAL ACADEMIA  
DE MEDICINA DE CATALUÑA.

SALUTACIÓN POR EL  
ILMO. SR. D. FRANCISCO J. CARAPETO  
Y MÁRQUEZ DE PRADO  
VICEPRESIDENTE Y ACADÉMICO NUMERARIO



Exmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza  
Exmos. e Ilmos. Sras. y Srs. Académicos  
Señoras y Señores.

Tengo hoy la satisfacción de ser el portavoz de esta corporación y cumplir con el encargo que me ha hecho la Junta Directiva de esta Real Academia de Medicina de dar la bienvenida al Prof. José María Mascaró Ballester, ya que su condición de Académico de Numero de la Real Academia de Medicina de Barcelona, hace innecesaria su presentación, por lo que solo haré una breve semblanza de nuestro conferenciante de hoy.

El hablar de la personalidad y meritos del Prof. Mascaró en el ambiente dermatológico nacional e internacional, es poco menos que superfluo. Posee una larguísima trayectoria académica e investigadora, que como luego veremos, le acreditan sobradamente. Pero por encima de todo ello, del Profesor Mascaró quisiera destacar en este momento, al amigo y compañero, en el que nos mirábamos los que éramos unos pocos años más jóvenes, al comienzo de nuestra andadura universitaria.

Era su exquisita educación y simpatía personal, a la vez que una gran brillantez de exposición, no solamente en la profundidad de los conocimientos, sino también en la dicción y entonación de sus alocuciones, lo que a mi me atrajo desde el primer momento en que le conocí allá por el año 1967, con ocasión de su participación en unas oposiciones de las de entonces, para cubrir la vacante de la Cátedra Dermatología de Barcelona.

El venía directamente de Paris, donde había pasado un largo periodo de formación, llegando a ser Profesor Agregado de Dermatología de la Universidad de Paris, y Jefe del Laboratorio de Histopatología de la Cátedra de Dermatología del Hospital Saint Louis de Paris.

Yo asistía como oyente a estas oposiciones por indicación de mi maestro el Prof. Antonio García Pérez, quien quizá había visto en mí una cierta aptitud para la vida universitaria.

Como les decía, su correctísima dicción, sus inflexiones de voz al estilo francés, a la vez que se actitud y conocimientos, me impresionaron de manera muy positiva y siempre he admirado.

Años después coincidíamos como opositores, para cubrir la vacante de la Cátedra de Valencia, que él ganó brillantemente, y ahí comenzó su bien-hacer en y por la Universidad Española, tan carente en aquellos tiempos de personas con carisma y proyección internacional, como la que ha desarrollado el Prof. Mascaró a lo largo de sus muchos años de magisterio.

Pero yo quisiera destacar además, que el Prof. Mascaró contribuyó de manera decisiva a la unidad de la Dermatología Hispana, por aquel entonces sometida a las tensiones irreconciliables, especialmente de las escuelas madrileñas y catalana.

Esta situación de tirantez continua y absoluta falta de entendimiento entre los grandes maestros, pero también entre sus discípulos por influencia de los primeros, representaba un auténtico freno para el avance de la dermatología nacional. Pues bien, José María Mascaró, fue uno de los primeros en romper las barreras de entendimiento entre las escuelas y colaboró decididamente a la concorde entre escuelas y compañeros de distintas regiones, lo que ha ayudado de forma determinante, a que la especialidad alcance un nivel internacional sobresaliente.

A José María, le acompañan en su larga y fructífera trayectoria vital, su esposa Helena, excelente Dermatóloga y pilar fundamental en el que-hacer diario de José María, y una segunda generación, en la persona de su hijo José Manuel Mascaró Jr. brillantísimo dermatólogo en plena madurez, que hasta el momento completa una saga ininterrumpida de médicos que se inició en 1630, por lo que por sí solo, nuestro conferenciante de hoy ya merece nuestra felicitación.

No quiero extenderme mucho más en esta intervención, aunque me resulte muy grato hablar de un compañero y amigo al que aprecio y admiro en su trayectoria humana y científica, pero debe ser él quien consuma la mayoría del tiempo disponible esta tarde, por lo que para concluir, solo daré unas pinceladas sobre los muchos meritos que acompañan al Prof. Mascaró, mencionando brevemente aquellos cargos y distinciones con los que ha sido distinguido a lo largo de su vida académica.

Entre ellos:

- Nacido en Barcelona 4 septiembre 1932. Casado 3 hijos.
- Catedrático Emérito de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.
- Fue Profesor agregado (**Maître ès Sciences Médicales**) de Dermatología de la Universidad de París.
- Jefe del Laboratorio de Histopatología de la Cátedra de Dermatología del Hospital Saint Louis de Paris.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

- Jefe de los Servicios de Dermatología del Hospital Clínico de Valencia y Barcelona.
- Miembro de Honor de las Sociedades Dermatológicas Británica, Alemana, Italiana, Yugoslava, Japonesa, Irlandesa, Mexicana, Chilena, Argentina y Polaca.
- Miembro numerario (por orden cronológico) de las Sociedades Nacionales de Dermatología de España, Francia, Brasil, Portugal, Argentina, Bélgica, Venezuela, Chile, Estados Unidos ( Life Member).
- Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Cataluña, Miembro honorífico de la Real Academia de la Comunidad Valenciana y Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de Madrid.
- Presidente de Honor de la Academia Española de Dermatología (Presidente de la misma 1977-1982).
- Secretario General de la Liga Internacional de Sociedades de Dermatología (1992-1997).
- Presidente de la Academia Europea de Dermatología y Venereología (1998-2000).
- Es o ha sido miembro del Consejo Editorial de las Revistas científicas: “Archives of Dermatology” (USA), “American Journal of Dermatopathology” (USA), “International Journal of Dermatology” (USA), “Journal of the American Academy of Dermatology” (USA), “Seminars in Dermatology” (USA), “Annales de Dermatologie et Vénérologie” (Francia), “Dermatologica” (Suiza), “The Journal of Dermatological Treatment” (Gran Bretaña), “European Journal of Dermatology” (Francia), “Dermatologia Clinica e Sperimentale” (Italia), “Skin Cancer” (Portugal).
- Ha publicado más de 400, artículos científicos, la mayoría en revistas extranjeras, además de numerosos libros.

Como ven, la cosecha ha sido excelente en resultados y honores para este amigo y compañero que hoy recibimos en esta casa, al que doy las gracias por haber atendido nuestra invitación y al que de antemano felicito por la que con seguridad será una muy interesante conferencia, sobre un tema centrado en las “Porfirias”, cuyo estudio tiene una larga tradición en el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico de Barcelona, que durante muchos años él ha dirigido...

Muchas gracias !!



## **MÁS ALLÁ DE LA PIEL: LAS PORFIRIAS DE AYER A HOY**

Excelentísimo señor Presidente,  
Muy Ilustres Señoras y Señores Académicos,  
apreciados Colegas, Señoras y Señores,

Al iniciar esta conferencia deseo que mis palabras sean para expresar mi agradecimiento por el gran honor que esta docta e histórica corporación me ha hecho al invitarme a pronunciar ésta conferencia. Y de forma muy especial quiero expresar mi gratitud al Vicepresidente de ésta institución Profesor Francisco José Carapeto Márquez de Prado, con quien me une una antigua y sincera amistad, por haberlo propuesto.

Dicen que la memoria es lo que queda después de haberlo olvidarlo casi todo. Pero hay épocas y situaciones que no se olvidan. Y me parece como si ahora, a través de un salto imaginario al pasado, volviese a revivir lo que en los minutos que siguen les voy a narrar.

Sin más pues, voy a entrar en el tema de mi charla que orientaré a modo de relato *“Las porfirias cutáneas: Ayer y hoy a través de su historia en el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico de Barcelona”*.

### **I. EL INICIO**

En la actualidad el registro de Porfirias del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico de Barcelona sobrepasa los mil casos, si bien en la mayoría de los casos se trata de porfiria cutánea tarda (PCT) es decir la variedad más frecuente de dicha enfermedad. De hecho se han estudiado pacientes de todos los tipos de dicha patología (1, 2). Pero voy a centrarme en la historia de la Unidad de Porfirias de dicha institución

A inicio de la década de los 50 el doctor Joaquín Piñol, entonces Profesor Adjunto de la Cátedra de Dermatología de la Universidad de Barcelona, llamó la atención de su Jefe, el Profesor Xavier Vilanova, sobre un creciente número de pacientes cuyo común denominador era presentar fragilidad cutánea y emisión de orina oscura. Conjuntamente los estudiaron, los identificaron como afectos de PCT y publicaron la primera serie de casos de dicha enfermedad

de nuestro país (3). Piñol continuó interesándose en el tema y en 1969, cuatro años después de suceder a su Maestro fallecido en 1965, con la ayuda de los británicos Ian Magnus, Georges Elder y Sidney Smith y el italiano Giancarlo Topi, reconocidos expertos extranjeros en el tema que estuvieron unas semanas en nuestro servicio, se constituyó y comenzó a funcionar la Unidad de Porfirias del Hospital Clínico de Barcelona. Yo, que tras una estancia de 10 años en el Hospital Saint Louis de Paris había regresado al Servicio donde inicialmente me formé en 1967, me integré ilusionado en la misma así como la Dra. Catherine Galy, mi primera esposa, quien fue la encargada del seguimiento directo de los pacientes desde el inicio de la Unidad hasta la marcha de ambos a Valencia en 1972 cuando obtuve la cátedra de Dwermatología de aquella Universidad.

## II. ¿QUÉ CONOCIAMOS DE LAS PORFIRIAS EN AQUELLOS TIEMPOS?

En aquella época se utilizaba ya la clasificación de la Escuela de Minneapolis de Watson que dividía las porfirias en hepáticas y eritropoyéticas, según el órgano en el que radicaba primordialmente la síntesis anormal de porfirinas.

Por otra parte utilizábamos también una clasificación clínica, distinguiendo tres grupos: las porfirias agudas, en las que los pacientes manifestaban crisis de dolor agudo abdominal o manifestaciones neurológicas, las porfirias cutáneas que cursaban con alteraciones dermatológicas y las porfirias mixtas en las que en los pacientes o sus familiares podían alternar una y otra sintomatología. En lo que se refiere a las **Porfirias cutáneas**, que son las únicas en las que centraré mi exposición, sabíamos que podían presentar dos tipos de manifestaciones : a) Un síndrome agudo de fotosensibilidad con lesiones eritemato-edemato-purpúricas en zonas expuestas y b) Un síndrome subagudo de hiperfragilidad cutánea con ampollas y erosiones por traumatismos mínimos. Conocíamos también que si un paciente presentaba crisis neuroabdominales agudas era necesario indagar si en la orina encontrábamos precursores de las porfirinas para confirmar el diagnóstico de porfiria aguda o mixta. En cambio si se trataba de una porfiria cutánea era preciso diferenciar si se trataba de fragilidad de la piel (siendo necesario entonces investigar las porfirinas en orina y heces, ya que era probable que padeciese una PCT). Si al contrario predominaba la fotosensibilidad sin hiperfragilidad cutánea era necesario determinar las porfirinas en sangre y heces dado que, con la presunción por su frecuencia de una protoporfiria, al no ser hidrosoluble la protoporfirina no se encuentra en la orina.

Sabíamos que la **porfiria cutanea tarda (PCT)** era más frecuente en varones de 30 a 50 años con antecedentes de etilismo crónico. De hecho el registro de nuestra unidad recoge que el 93 por ciento de nuestros casos son varones, cuya edad media cuando se hizo el diagnóstico era de 49 años y que en la

mitad de los casos el diagnóstico se llevó a cabo antes de que transcurriera un año desde su inicio clínico.

Conocíamos que la sintomatología consistía en un síndrome de hiperfragilidad cutánea por traumatismos mínimos, sobre todo en dorso de las manos, con ampollas serohemorrágicas y erosiones que daban lugar a cicatrices superficiales a menudo cubiertas por quistes de milium (Figs. 1 a y b). A ello se asociaba hipertrichosis malar y fotoenvejecimiento facial con pigmentación oscura difusa y elastosis.

Cuando la PCT llevaba largo tiempo de evolución sabíamos que podían aparecer lesiones esclerodermiformes en tronco, cuello, cara y cuero cabelludo (susceptibles éstas últimas de ocasionar alopecia definitiva por fibrosis perifolicular) (4, 5).

Conocíamos también la casi constante afectación hepática, desde la hepatitis crónica a la cirrosis, de desarrollo de lento y largo tiempo asintomática con leve alteración de la analítica. En los más de cuatrocientos casos de PCT en los que hemos practicado biopsia hepática, sólo en un 14 por ciento ésta era normal y en estos últimos el proceso llevaba menos de un año de evolución. Por otra parte, si bien en un 86 por ciento de los casos existía una hepatopa-



tía, desde la hepatitis crónica persistente o agresiva a la cirrosis, ésta sólo la observamos en un 10 por ciento de casos ya se constituye tras larga evolución de la porfiria (6).

Sabíamos que la orina de éstos pacientes es oscura y fluorescente con luz de Wood por su elevado contenido en porfirinas. El patrón de excreción de éstos metabolitos en la PCT se fue conociendo en aquella época, caracterizado por la abundancia de uroporfirina (UP) seguida cuantitativamente por la porfirina heptacarboxílica, mientras que en las heces es característica la porfirina pentacarboxílica denominada isocoproporfirina (IsoCP) (7).

En lo que se refiere a la **protoporfiria eritropoyética (PPE)**, que se debe al déficit de ferroquelatasa, sabíamos que era la segunda porfiria cutánea en relación a su frecuencia, con inicio habitual de la clínica en la infancia por un síndrome de fotosensibilidad. Tras corta exposición a la luz solar, o a veces de fuentes artificiales, los pacientes aquejan quemazón, prurito o dolor en las zonas expuestas y poco después aparece en ellas eritema, edema y a veces púrpura. Raras veces puede cursar sin manifestaciones objetivas, como en el caso de un niño de nuestra serie que, por tal motivo y debido a que sus padres ignoraban su fotosensibilidad, fue remitido al psiquiatra dado que cuando de día se hallaba al aire libre se rascaba y frotaba reiteradamente la cara y los brazos sin que, a juzgar por la familia, existiera motivo para ello.

Progresivamente la piel expuesta se engruesa, se torna amarillenta y aparecen cicatrices varioliformes y pliegues radiados en torno a la boca, así como engrosamiento del tegumento de los nudillos (Fig. 2 a y b) La analítica muestra aumento de PP en plasma, hematies, bilis y heces (pero no en la orina ya que la PP no es hidrosoluble). Así los eritrocitos son fluorescentes en luz de Wood, fenómeno de poca duración por la rápida transformación de la PP en oxiporfirina que no es fluorescente. La PPE puede ocasionar afectación hepatobiliar y entre un 5 y 10 por ciento de los pacientes desarrollan una hepatopatía de grado variable (desde hepatitis colostática crónica hasta cirrosis por el depósito masivo de PP en el hígado).

La **porfiria eritropoyética congénita (PEC) o enfermedad de Günther** fue la primera identificada, a principios del siglo XX. Sabíamos que era un proceso muy raro por deficiencia de uroporfirinógeno-III-sintetasa, lo que determina la síntesis excesiva de porfirinas isómero I (que a diferencia de los isómeros III no generan hemo) en la médula ósea. Las manifestaciones de éste raro proceso recesivo comienza en la infancia. La orina es oscura y la sintomatología consiste en fotosensibilidad e hiperfragilidad cutáneas con ampollas y erosiones en zonas descubiertas, desencadenadas por la luz y los traumatismos mínimos. Los dientes deciduos de la primera dentición son de color rojo oscuro (eritrodondia) y fluorescentes bajo al luz de Wood por el depósito de porfirinas al igual que ocurre en los huesos (13) (Fig. 3 a y b).

Figura 2 a y b



Figura 3 a y b



Figura 4 a y b



Figura 5 a y b



Progresivamente las cicatrices y la consiguiente fibrosis ocasionan alteraciones severas que predominan en la cara, con mutilación de la zona nasal y labios, así como en las manos, con lenta pérdida de la parte distal de los dedos, hasta que aquellas se convierten en muñones (Figs. 4 a y b; 5 a y b). Otras manifestaciones son la hipertrichosis facial y de las extremidades. Asimismo los pacientes pueden presentar fotofobia, epifora, madarosis, ectropión, conjuntivitis, queratitis y desarrollo de *escleromalacia perforans*, que consiste en una úlcera esclerocorneal bilateral indolora de color negruzco al visualizar el pigmento de la coroides subyacente, aunque no ocasiona hernia de la misma a diferencia de la lesión análoga que puede verse en los reumáticos (14).

En la Unidad de Porfirias hemos podido seguir la dramática evolución de algunos pacientes durante muchos años, asistiendo impotentes a la progresión de la enfermedad dada la dificultad de evitar que la luz y los traumatismos mínimos fueran agravando el cuadro y sin que los intentos terapéuticos consiguieran resultados estimables sobre estas manifestaciones (15).

Las porfirinas isómeros I sintetizadas en la médula ósea pasan a los eritroblastos y hematíes. Con ello se desarrolla una anemia hemolítica, que puede ser severa, con esplenomegalia y crisis que pueden ser desencadenadas por la luz (fotohemolisis).



En 1969 Piñol estudió un caso que no podía clasificarse en ninguna de las formas de porfiria conocidas y lo publicó denominándola **porfiria hepatoeritropoyética (PHE)**, término universalmente aceptado actualmente (16, 17).

La **PHE** es muy rara y comienza en la infancia con fotosensibilidad e hiperfragilidad cutánea que determinan ampollas y cicatrices de tendencia mutilante, como en la PEC, si bien no existe eritrodoncia ni anemia hemolítica. (Fig. 6 a y b). La orina es asimismo oscura y fluorescente y la enfermedad puede acompañarse de *escleromalacia perforans* como la PEC. Sin embargo el patrón de excreción de porfirinas es análogo al de la PCT: en la orina predomina la UP seguida de la heptacarboxílica y en las heces se observa IsoCP; ello es debido a que la enzima deficitaria es la UP-D, al igual que en la porfiria cutánea tarda.

#### **IV. FALLECE NUESTRO MAESTRO**

En 1977 nuestro Maestro Piñol falleció prematuramente a la misma edad (60 años) que su predecesor Xavier Vilanova. Y me cupo la responsabilidad de sucederle y dando así fin a mi etapa en la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Medicina de Valencia.

#### **V. UNA SUCESIÓN SIN PAUSAS**

Fue así como, desde 1978 hasta 2002 año de mi jubilación y ulteriormente hasta 2005 como Profesor Emérito, tuve el honor de dirigir la Cátedra, el Servicio hospitalario y la Unidad de Porfirias de Barcelona, continuando el camino en el que me habían introducido mis Maestros. Fueron pues 30 años si contabilizo los iniciales antes de mi marcha a Valencia. Sucesión que prosiguieron después Mario Lecha, Carmen Herrero y Teresa Estrach.

Así comenzó lo que podríamos denominar "*Una sucesión sin pausas*". La de una saga dermatológica que mantiene aún actualmente su actividad y líneas de trabajo.

#### **VI. ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN PORFIRIAS DESDE ENTONCES?**

Hoy la **PCT** se subdivide en cuatro tipos (I, II, III y IV) en función de su carácter esporádico (PCT I), familiar (PCT II y III) o que esté inducida por un agente tóxico (PCT IV). En la PCT II el déficit de UP-D se expresa en todas las estirpes celulares, incluso en los eritrocitos, mientras que en los tipos I y III el defecto se expresa únicamente en el hepatocito.

Se sabe también que en la aparición de la PCT I intervienen diversos factores desencadenantes. La influencia del alcohol y de otros agentes hepatotóxicos eran conocidos desde décadas, suponiéndose que el hierro que juega un papel hepatolesivo, y se deposita en el hígado procedía de los alimentos y bebidas alcohólicas que lo aportaban en gran cantidad. Pero progresivamente se ha ido conociendo la importancia de otros factores y especialmente de infecciones víricas, como la hepatitis C. En 1993 nuestro grupo publicó un estudio personal según el cual el 75% de una serie de 100 nuestros pacientes de PCT I eran portadores de anticuerpos anti-VHC, cifra muy elevada comparada con los controles en los que se encuentra en menos del 2 % (18).

Era la primera vez que se señalaba éste hecho que luego fue confirmado por diversos estudios en distintos países. Por otra parte diversos autores señalaron la importancia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Así Lim y colaboradores comprobaron que en la fase inicial de la infección por el VIH pueden producirse alteraciones en la vía metabólica del hemo (19). Ello ha sido corroborado también por otros investigadores y en nuestra unidad hemos observado 30 casos de PCT en pacientes VIH positivos.

Pero una de las aportaciones más interesantes señala que un elevado porcentaje de los pacientes de PCT I son portadores homocigotos, heterocigotos o heterocigotos compuestos de mutaciones de los genes responsables de la hemocromatosis familiar, en particular la asociada al gen C282, lo que explica la siderosis hepática (20, 21, 22, 23).

La inactivación de la UP-D puede asimismo ser debida a un uroporfometano resultante de la oxidación parcial del uroporfirinógeno por el citocromo P450 en virtud de un mecanismo ferredependiente. (24). En suma la PC I resulta de una serie de factores que con frecuencia se asocian.

En la PCT I la afectación hepática es prácticamente constante (6). Suele tratarse de una hepatopatía asintomática con poca alteración del funcionalismo hepático y moderada elevación de las transaminasas y fosfatasas alcalinas. Como no hay correlación entre clínica, analítica y alteración del hígado, entre las novedades diagnósticas cabe señalar la utilidad de los estudios no invasivos de imagen (ecografía, elastografía en RM, fibroscan) así como la determinación de los niveles séricos del aminopéptido del procolágeno III; todo ello es valioso para predecir si existe fibrosis hepática (25, 26, 27) si bien la biopsia hepática conserva su valor.

La hepatopatía evoluciona lentamente, desde la hepatitis crónica a la cirrosis y en 5 a 15 por ciento de los casos se desarrolla un carcinoma hepatocelular (28). Los factores de riesgo para este último son el sexo masculino, la edad superior a 50 años, la larga evolución, la cirrosis y la infección por el virus de la hepatitis C.

En lo que respecta a la **Protoporfiria Eritropoyética**, para el seguimiento de los pacientes valen las mismas consideraciones sobre las exploraciones no invasivas que para la PCT. Hoy se sabe que, además de la forma autosómica dominante que es la más frecuente (95% de los casos) en la que existe una mutación de un alelo de la ferroquelatasa y baja expresión del otro, hay formas recesivas (mutación de los dos alelos) y otras ligadas al cromosoma X consecutivas a una mutación de la ALAS2 que, si bien son muy raras, conviene conocer ya que se asocian a un mayor riesgo de fallo hepático. (29, 30, 31, 32). Se sabe también que hay signos clínicos y analíticos que pueden predecir la inminencia del fallo del hígado, como el súbito aumento de la fotosensibilidad o los signos de colostasis (ictericia, desaparición de las porfirinas en las heces y presencia de UP en la orina).

Aprovecho para referir un caso de mucho interés. Se trataba de un paciente con fallo hepático agudo por cirrosis, hospitalizado en Medicina Interna y candidato a un trasplante de hígado. Estando hospitalizado presentó unas lesiones eritematocostrosas en la parte alta del pabellón de la oreja derecha y nos llamaron a consulta. Cuando vimos al paciente nos llamó la atención la localización de la lesión de la oreja y el aspecto de la piel del dorso de la nariz: engrosada y cicatrices varioliformes. Nuestro diagnóstico clínico de PPE fue confirmado por los estudios analíticos ulteriores. La lesión de la oreja, era el resultado de una reacción fototóxica ya que estando hospitalizado leía en la cama con la ayuda de la luz de un foco situado justo sobre el lado derecho de su cabeza. Cabe preguntarse ¿por qué era importante llevar a cabo el diagnóstico en éste caso?. La respuesta es que en estos pacientes se ha descrito la posible reacción fototóxica en las vísceras expuestas durante la intervención a la intensa luz de los focos del quirófano y capaz de determinarles la muerte. Para evitarlo hay que tomar varias medidas: 1) Mantener al paciente en la oscuridad varios días antes de la intervención ya que si un enfermo de PPE sufre un episodio de fotosensibilidad se torna más fotosensibles los días sucesivos. 2) Filtrar los focos de luz del quirófano de forma que no lleguen al campo operatorio radiaciones de longitud de onda inferior a 500 nm.(medida útil pero engorrosa) y 3) Someterlo a hemodialisis para eliminar PP de la sangre (33, 34). Con ello puede evitarse ésta gravísima complicación y la historia de éste enfermo ilustra la importancia de conocer la problemática.

Antes hemos visto que la **Porfiria Hepato Eritropoyética** que presenta una clínica semejante a la PEC muestra un patrón de excreción de porfiinas análogo a la PCT (35, 36). Estudios de nuestro grupo permitieron determinar que la **PHE** es el equivalente homocigoto o doble heterocigoto de la PCT familiar y por ello cursa con un déficit mucho más severo de UP-D que en ésta última (en la PHE la actividad es inferior al 10% de la normal mientras que en la PCT II y III persiste el 50%)(37).

Ulteriormente nuestro grupo estudió asimismo la frecuencia de la mutación G281E, que es la que ocasiona el proceso en la mayoría de los casos, de la que en aquella época en España eran portadores 1 de cada 1.800 habitantes (38).

De la **Porfiria Eritropoyética Congénita** se conoce ahora su variabilidad genética. La forma recesiva está habitualmente determinada por la mutación C73R en forma homocigota. Si bien se sabe que puede ser asimismo debida, aunque raramente, a mutaciones de la ALAS2 o de la GATA1. Pueden observarse también formas clínicamente muy distintas de la PEC clásica, presentándose con un cuadro de hiperfragilidad cutánea o fotosensibilidad moderadas, sin eritrodoncia, ni anemia hemolítica, ni lesiones de tendencia mutilante. Y fue un trabajo de Warner en 1992 (39) el que por primera vez señalaba la existencia de una correlación genotipo-fenotipo mostrando que los pacientes homocigotos para la mutación C73R son los que presentan la enfermedad típica y severa, que puede ser reconocida por la clínica, mientras que los heterocigotos compuestos, con solo un alelo con dicha mutación o con otras distintas, presentan la enfermedad con clínica moderada, por lo que sin estudios bioquímicos o enzimáticos no pueden ser diagnosticados con precisión (40).

Esto último ocurre también con la otra forma severa de porfiria, la PHE, de la que aquí muestro algunos casos personales que clínicamente no pueden ser reconocidos ya que aparentan ser formas de PCT II ó III o de PPE, requiriéndose para el diagnóstico preciso del tipo de porfiria (PEC ó PHE) determinar su patrón de excreción de porfirinas o el defecto enzimático (41).

## VII. DEL PRESENTE AL FUTURO: TRATAMIENTO

En lo que se refiere al **Tratamiento** de las porfirias cutáneas, podríamos resumir diciendo que para la PCT y la PPE siguen siendo válidas las terapéuticas clásicas. Para la PCT la administración de cloroquina a bajas dosis y la depleción de hierro y para la PPE la administración de betacaroteno, en ambos casos asociado a la fotoprotección y la protección de los traumatismos.

En la PCT las pautas son: sangrías semanales de 300-500 cc hasta un total de 2-4 litros (nosotros optamos por los volúmenes menores y también preferimos la flebotomía a la desferoxiamina que usan otros autores) y la cloroquina a la dosis de 100 mg dos veces por semana. En los casos de PCT asociada a insuficiencia renal crónica, puede ser útil la eritropoyetina (60 U/kg subcutánea 1-2 por semana).

Existe actualmente además un nuevo argumento a propósito del por qué en el siglo XXI sigue siendo válida una terapéutica tan arcaica como la flebotomía (42, 43, 44). Y es que los portadores homocigotos de las mutaciones que ocasionan la hemocromatosis familiar no responden a la cloroquina y si en cam-

bio a la depleción de hierro. Este es el motivo de que esta terapéutica, con la pauta que hemos señalado, siga siendo la de elección para muchos pacientes de PCT, sea porque la cloroquina no actúe, sea porque se determine que son homocigotos para la HF.

En la PPE, aunque existan otras posibles opciones, como la fototerapia (PUVA, UVB) llevada a cabo en primavera antes del periodo de mayor insolación (para incrementar frente a la radiación lumínica la barrera natural de la propia melanina), el betacaroteno (120-180 mg/día para adultos y 15-90 mg/día para niños) que suele darnos buenos resultados y aumenta la tolerancia a la radiación solar, aunque no está indicado en los grandes fumadores. Los antihistamínicos pueden ser de utilidad para reducir la intensidad de la reacción aguda y la colestiramina (3g/3-4 veces x día) para reducir el depósito de PP en el hígado.

En lo que respecta a las formas más severas que ocasionan mutilaciones, los tratamientos se reducen prácticamente a la fotoprotección y la prevención de traumatismos para evitar o minimizar aquellas. En la PEC es importante corregir la anemia (con pequeñas transfusiones repetidas o tratamientos orientados a la misma finalidad) ya que ésta obliga al organismo a sintetizar más porfirinas. Asimismo se han aconsejado la esplenectomía y el tratamiento de la osteodistrofia con pamidroato sódico o equivalente, dado que al evitar el sol éstos pacientes acusan adicionalmente un déficit de vitamina D.

Estos pacientes, afectos de diversas complicaciones (oculares y otras), deben ser estudiados de forma multidisciplinaria (por hematólogos, internistas, dermatólogos y si son niños también por pediatras) (45).

Existen otras posibilidades que representan los **avances más recientes** en el pronóstico y el tratamiento de éstos procesos.

Hoy día es posible llevar a cabo el **diagnóstico prenatal** de las formas más severas y mutilantes, como la PEC y la PHE. Nosotros lo llevamos a cabo en un caso de PHE moderada y en que la madre quedó de nuevo embarazada. El líquido amniótico libre de porfirinas y la biopsia corial mostrando la ausencia de las mutaciones causales del proceso en el hermano, nos permitieron afirmar que el futuro recién nacido (una niña que crece sana) no sólo no se hallaría afecto sino que ni siquiera sería portador de la afección (41).

Los **trasplantes de órganos** pueden evidentemente ser útiles. Sea el **trasplante de órganos sólidos**, como el de hígado en las formas con fallo del mismo (PCT ó PPE), si bien hay que tener en cuenta que en la PPE si no se lleva a cabo además un trasplante de médula ósea o de precursores de células hematopoyéticas, el hígado recientemente trasplantado acabará presentando la misma patología que el que se ha reemplazado.

El **trasplante de precursores de las células hematopoyéticas** sustituye favorablemente al de médula ósea.(46, 47, 48). Por otra parte, en las porfirias eritropoyéticas graves, es posible de llevar a cabo la **terapia génica**, mediante la transferencia del ADNc y de la actividad del enzima a precursores hematopoyéticos gracias a vectores víricos (retrovirus, lentivirus) y con ello restablecer la actividad enzimática deficitaria del paciente (49, 50).

Recientemente está en fase de ensayo, si bien con resultados previos muy esperanzadores, un tratamiento de la PPE con alfamelanótido (análogo sintético de la alfa-MSH) en **implantes subcutáneos** lo que aumenta la tolerancia a los UV y luz intensa pero, aunque abre nuevos horizontes, se halla aún en vía experimental (51)

## VIII. EPÍLOGO

Al llegar al término de mi exposición voy a utilizar unas frases que escribí hace unos años. Valerse de párrafos propios evidentemente no constituye un plagio. Significa reafirmarse en las propias ideas y convicciones.

Con el transcurso de los años he pasado a interesarme más en la pequeña historia, en la anécdota, que en lo que podríamos denominar los “hechos relevantes”. Más en las circunstancias que rodean a un acontecimiento trascendente que a éste en sí. Así, la tozudez de Galileo al afirmar “*eppur si muove*” hasta arriesgar su libertad, me seduce más que su descubrimiento del movimiento de la tierra.

Hace años, al inicio de mi vida profesional, me interesaban más las obras que las personas, más los descubrimientos que los descubridores. Pensaba que el hombre pasa pero sus obras perduran. Pero con los años he acabado por convencerme de que todo, incluso las grandes realizaciones, se modifican y extinguen. ¡Cuántas teorías y hallazgos no han perdido su valor, menos el histórico, con el paso del tiempo! Incluso las pirámides un día desaparecerán (¿no perdió la esfinge de Gizeh un fragmento de su rostro hace pocos lustros?). Todo es polvo y al polvo volverá. El hombre, la pequeña historia personal, la anécdota, el que podríamos denominar “momento inolvidable” son efímeros pero, paradójicamente, en su corta vivencia que semeja el fugaz esplendor de una flor o el brillo de la luz sobre las gotas de rocío, reside una mágica grandeza que precisamente radica en su extrema brevedad.

En tiempos en los que se idolatra la tecnología, recuerdo un fragmento del cuento del “Pequeño Príncipe” de Saint-Exupery en el que le explican al principito que se ha descubierto una pastilla que permite evitar la necesidad de beber; así cada día se ahorran unos minutos y en unas semanas ello representa una hora economizada. “*Y ¿qué harás con el tiempo que has ganado?*” pregunta

él, y añade “yo lo aprovecharía para ir andando lentamente hasta una fuente y beber un poco de agua fresca”.

¿Es poesía lo que estoy predicando? ¿Es un panegírico de lo que podríamos llamar “la relatividad de lo que es importante”? Dejo a cada uno que lo considere a su manera. Es un modo de ver las cosas que poco a poco ha ido ganando espacio en mi interior, como un pequeño jardín cerrado al que sólo yo puedo acceder.

Todo pasa. También los grandes hitos y las obras que consideramos trascendentes, como lo hacen el hombre, la anécdota o la risa de un niño. Pero el maravilloso encanto de una sonrisa infantil vale tanto o más, en de la escala de valores de mi jardín interior, que el mayor de los descubrimientos.

Todo pasa y todo pasará. Hasta que un día, al cerrarse el gran paréntesis que comenzó con lo escrito en los primeros versículos del Génesis: “*al principio Dios creó el Cielo y la Tierra*”, se abrirá una nueva dimensión, una nueva era. Un infinito en el que, verdaderamente, los hechos y los descubrimientos no tendrán más valor ni importancia que el eco de aquella risa infantil que será lo más parecido a la paz sin límite ni término que colmará a todos los hombres de buena voluntad.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA CITADA EN EL TEXTO**

(1) Mascaró JM. The porphyrias. A brief overview based on 25 years of experience (1969-1994) by the Department of Dermatology of the Hospital Clinic and Faculty of Medicine of Barcelona, Spain. *J Dermatol* 1995, 22: 823

(2) Piñol Aguadé J, Galy-Mascaró C, Mascaró JM. Clinical studies of 63 cases of various porphyrias in Barcelona over the two year period 1968-1970. *S Afr J Lab Clin Med* 1971, 17: 201

(3) Vilanova X, Piñol Aguadé J. Contribución al estudio de las porfirias crónicas. *Actas Dermo Sif* 1952, 43 : 453, 497 y 585

(4) Piñol-Aguadé J, Mascaró JM, Galy-Mascaró C. La alopecia porfírica. *Med Cutánea* 1971, 5: 235

(5) Galy-Mascaró C. Aportaciones al conocimiento de las porfirias. Tesis doctoral, Valencia 1974

(6) Mascaró JM, Piñol Aguadé J, Bruguera M, Galy-Mascaró C. El hígado porfírico: correlaciones entre la histopatología, la clínica y el laboratorio. *Actas Derm Sif* 1973, 64: 177

(7) Kushner JP, Barbutto AJ, Lee GR. An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda: decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity. *J Clin Invest.* 1976; 58:1089

(8) Barnes HD, Hurworth E, Millar JHD. Erythropoietic porphyrin hepatitis. *J Clin Pathol.* 1968; 21:157

- (9) Cripps DJ, Scheuer PJ.:Hepatobiliary changes in erythropoietic protoporphyria. *J Cut Pathol* 1965;12: 3965
- (10) Mascaró J, Piñol Aguadé J, Bruguera M, Galy-Mascaró C. Histopatología del hígado en la protoporfiria eritropoyética. *Med Cutánea* 1971, 6: 441
- (11) Mascaró JM, Piñol Aguadé J, Galy-Mascaró C, Bruguera M, Esquerda E. Ultraestructura del hígado en la protoporfiria eritropoyética. *Med Cutánea* 1973, 5: 369.
- (12) Bruguera M, Esquerda JE, Mascaró JM, Piñol J. Erythropoietic protoporphyria. A light, electron and polarization microscopical study of the liver in three patients. *Arch Pathol Lab Med* 1976, 100: 587
- (13) Romeo G, Levin EY. Uroporphyrinogen 3 cosynthetase in human congenital erythropoietic porphyria. *Proc Natl Soc Sci USA* 1969; 63: 856
- (14) Piñol Aguadé J, Mascaró JM, Galy-Mascaró C, Capdevila J. Sur quelques manifestations cutanées et oculaires peu connues des porphyries. *Ann Derm Syph* 1969, 96: 265
- (15) Mascaró-Galy, Mascaró JM, Alberó F: Porphyrie érythropoietique congénitale de Günther chez une petite fille âgée de huit mois. *Ann Dermatol Venereol* 1977 ; 104: 32,
- (16) Piñol Aguadé J, Castells A, Indacochea A, Rodes J. A case of biochemically inclassifiable hepatic porphyria. *Brit J Dermatol* 1969, 81: 270
- (17) Piñol Aguadé J, Herrero C, Almeida J, Castells Mas A, de Asprrer J, Palou J, Giménez A. Porphyrie hepato-érythrocytaire. Une nouvelle forme de porphyrie. *Ann Dermatol Venereol* 1975, 102 : 129
- (18) Herrero C, Vicente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barrera JM, Vidal J, Teres J, Mascaró JM : Is hepatitis C infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1993, 341: 788.
- (19) Lim, HW, Pereira A, Sassa S, Kim M, Zolla-Pazner S et al: Early-stage HIV infection and hepatitis C virus infection are associated with elevated serum porphyrin levels. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 956
- (20) de Villiers JN, Hillermann R, Loubser L, Kotze MJ: Spectrum of mutations in the HFE gene implicated in haemochromatosis and porphyria. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1517
- (21) Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR,Griffen LM, Guinee DJ, Edwards CQ, Kushner JP: Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 2000; 95: 1565
- (22) Santos M, Clevers HC, Max JJ: Mutations of the hereditary hemochromatosis candidate gene HLA-H in porphyria cutanea tarda. *New England J Med* 1997; 336: 1327.
- (23) Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Hemochromatosis genotypes and risk of 31 diseases endpoints: Meta-analyses including 66.000 cases and 226.000 controls. *Hepatology* 2007; 46: 1071
- (24) Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, Franklin NR, Kushner JP: A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Sci USA* 2007; 104: 5079
- (25) Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, Hextall JM, Smith CH, Klaber M, Rogers S. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III ami-

nopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Brit J Dermatol* 2005; 152: 444

(26) Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V: Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006; 55: 403

(27) D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, Bedossa P, Colombo M: The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol*. 2013; 59: 251

(28). Lim HW, Mascaró JM. The Porphyrias and Hepatocellular Carcinoma. *Dermatologic Clinics* 1995, 13: 135

(29) Puy H, Gouya L, Deybach JC: Porphyrias *Lancet* 2010: 375, 924

(30) Darvich E, Herrero C: Nuevos avances en la porfirias eritropoyéticas. *Actas Dermo Sif* 2013; 104: 212

(31) Gouya L, Schneider-Yin X, Rüfenacht U, Herrero C, Lecha M, Mascaró JM, Nordmann Y, Deybach JC, Minder EI. Mutations in the human ferrochelatase gene of 4 Spanish patients with erythropoietic protoporphyria *J Invest Dermatol*. 1998; 111: 406

(32) Herrero C, To-Figueras J, Badenas C, Méndez M, Serrano P, Enríquez-Salamanca R, Lecha M: Clinical, biochemical, and genetic study of 11 patients with erythropoietic protoporphyria including one with homozygous disease. *Arch Dermatol* 2007;143: 1125.

(33) Eefsen M, Rasmussen A, Wulf HC, Brock A, Hansen BA: Erythropoietic protoporphyria and pretransplantation treatment with nonbiological liver assist devices. *Liver Transpl* 2007; 13: 655.

(34) Meermann L, Verwer R, Sloof MJH, van Hattum J, Beukeveld GJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB: Perioperative measures during liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* 1994; 57: 155.

(35) Smith SG: The use of thin layer chromatography in the separation of free porphyrins and porphyrin methyl esters. *Brit J Dermatol* 1975; 93: 291

(36) Piñol Aguadé J, Herrero C, Almeida J, Smith SG, Belcher RV: Thin layer chromatography and counter-current analysis in porphyrias. *Brit J Dermatol* 1976, 93: 277

(37) Elder G, Smith S, Herrero C, Mascaró JM, Muniesa AM, Czarnecki DB, Brenan J, Poulos V, de Salamanca RE: Hepatoerythropoietic porphyria, a new uroporphyrinogen decarboxylase defect or homozygous porphyria cutanea tarda? *Lancet I* 1981: 916

(38) Roberts AG, Elder GH, De Salamanca RE, Herrero C, Lecha M, Mascaró JM: A mutation (G281E) of the human uroporphyrinogen decarboxylase gene causes both hepatoerythropoietic porphyria and overt familial porphyria cutanea tarda: biochemical and genetic studies on Spanish patients. *Invest Dermatol*1995; 104: 500

(39) Warner CA, Yoo HW, Roberts AG, Desnik RJ: Congenital erythropoietic porphyria: identification and expression of exonic mutations in the uroporphyrinogen III synthase gene. *J Clin Invest* 1992, 89: 697

(40) To-Figueras J, Badenas C, Mascaró JM, Madrigal I, Merino A, Bastida P, Lecha M, Herrero C: Study of the genotype-phenotype relation in four cases of congenital erythropoietic porphyria. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 38: 242.

- (41) Ged C, Ozalla D, Herrero C, Lecha M, Mendez M, de Verneuil H, Mascaro JM: Description of a new mutation in hepatoerythropoietic porphyria and prenatal exclusion of a homozygous fetus. *Arch Dermatol* 2002; 138: 957.
- (42) Stölzel U, Köstler E, Schuppan D, Richter M, Wollina U, Doss MO, Wittekind C, Tannapfel A: Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 2003; 139: 309
- (43) Mascaro JM, Herrero C: New reasons for an archaic treatment: phlebotomy in sporadic porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 2003; 139: 379
- (44) Toll A, Celis R, Ozalla D, Ercilla G, Herrero C, Mascaro JM: Hemochromatosis gene mutations and response to chloroquine in sporadic porphyria cutanea tarda. *Acta Dermatol Venereol* 2006; 86: 279
- (45) Katugampola RP, Anstey AV, Finlay AY, Whatley S, Woolf J, Mason N, Deybach JC, Puy H, Ged C, de Verneuil H, Hanneken S, Minder E, Schneider-Yin X, Badminton MN: A management algorithm for congenital erythropoietic porphyria derived from a study of 29 cases. *Brit J Dermatol* 2012; 167: 888
- (46) Lanino E, Monreale G, Faraci M, Dallorso S et al: Correction of severe congenital erythropoietic porphyria by BMT from an unrelated donor. *Blood* 2000; 96: 362b
- (47) Shaw PH, Mancini AJ, McConnell JP, Brown D, Kletzel M: Treatment of congenital erythropoietic porphyria in children by allogenic stem cell transplantation: A case report and review of the literature. *Bone Marrow Trans* 2001; 27: 101
- (48) Martínez Peinado C, Díaz de Heredia C, To-Figueras J, Arias-Santiago S, Nogueras P, Elorza I, Olivé T, Bádenas C, Moreno MJ, Tercedor J, Herrero C.: Successful treatment of congenital erythropoietic porphyria using matched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30: 484
- (49) Moreau-Gaudry F, Ged C, Barbot C, Mazurier, F, Boiron JM, Bensidhoum M, Reiffers J, de Verneuil H. Correction of the enzyme defect in cultured congenital erythropoietic disease cells by retrovirus-mediated gene transfer. *Hum Gen Therapy* 1995; 6: 13
- (50) Fontanellas A, Mazurier F, Moreau-Gaudry F, Belloc F et al: Correction of uroporphyrinogen decarboxylase deficiency (hepatoerythropoietic porphyria) in Epstein-Barr virus-transformed B-cells lines by retrovirus-mediated gene transfer: Fluorescence-based selection of transduced cells. *Blood* 1999; 94: 465
- (51) Luger TA., Böhm M: An  $\alpha$ -MSH Analog in Erythropoietic Protoporphyrin J *Invest Dermatol* 2015; 135, 929; doi:10.1038/jid.2014.355.



SOLEMNE SESIÓN DE RECEPCIÓN  
DEL DÍA 30 DE OCTUBRE DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

CIENCIA Y ARTE DE LA ANESTESIA.  
LOS NUEVOS RETOS DEL ANESTESIÓLOGO  
DEL SIGLO XXI

POR EL ACADÉMICO ELECTO  
ILMO. SR. DR. D. JAVIER MARTÍNEZ UBIETO

DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO  
DEL ACADÉMICO NUMERARIO  
ILMO. SR. D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

\*Publicado en tomo aparte.



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 5 DE NOVIEMBRE DE 2014

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. MANUEL LÓPEZ PÉREZ

ACERCA DE LAS VERDADES  
OFICIALES DEL DERECHO:  
EL CASO DE LAS VERDADES FIDUCIARIAS

POR EL

EXCMO. SR. D. AGUSTÍN LUNA SERRANO  
ACADÉMICO NUMERARIO DE LA ACADEMIA ARAGONESA  
DE JURISPRUDENCIA Y LEGISLACIÓN

\*Publicado en tomo aparte.



SESIÓN CIENTÍFICA CONJUNTA  
DEL DÍA 6 DE NOVIEMBRE DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

INFLUENCIA DE LOS TRASTORNOS  
VISUALES EN LA PINTURA

POR EL  
DR. D. FRANCISCO JAVIER ASCASO PUYUELO  
UNIDAD DE RETINA  
DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO “LOZANO BLESA”

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

\*Publicado en tomo aparte.



SOLEMNE SESIÓN DE RECEPCIÓN  
DEL DÍA 20 DE NOVIEMBRE DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

SÍNDROME CORNELIA DE LANGE:  
INVESTIGACIÓN EN TRÁNSITO

POR EL ACADÉMICO ELECTO  
ILMO. SR. DR. D. JUAN PIÉ JUSTE

DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO  
DEL ACADÉMICO NUMERARIO  
ILMO. SR. D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES

\*Publicado en tomo aparte.



SESIÓN CIENTÍFICA EXTRAORDINARIA  
DEL DÍA 25 DE NOVIEMBRE DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

EBOLA:  
SITUACIÓN ACTUAL Y RIESGO  
DE TRANSMISIÓN

POR EL  
DR. D. FERNANDO SIMÓN SORIA  
DIRECTOR DEL CENTRO DE COORDINACIÓN DE ALERTAS  
Y EMERGENCIAS SANITARIAS.  
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD.

PRESENTADO POR EL  
EXCMO. SR. D. RAFAEL GÓMEZ-LUS  
PRESIDENTE DE HONOR Y ACADÉMICO NUMERARIO



 **SECRETARÍA GENERAL DE  
SANIDAD Y CONSUMO**  
**DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD  
PÚBLICA CALIDAD E INNOVACIÓN**

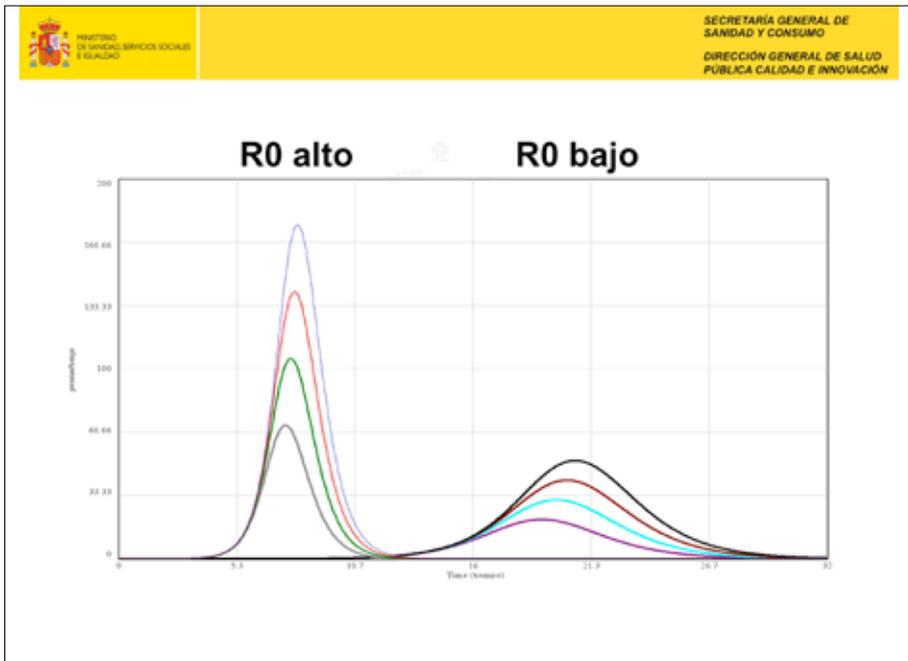
# Ébola: Riesgo de transmisión y Situación actual

Fernando Simón Soria  
25 de noviembre de 2014

 **SECRETARÍA GENERAL DE  
SANIDAD Y CONSUMO**  
**DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD  
PÚBLICA CALIDAD E INNOVACIÓN**

## Transmisión y control

- Número de reproducción ( $R_0$  y  $R_e$ )
  - Número e intensidad de los contactos
- Modo de transmisión
  - Mecanismo/Medio/vehículo de transmisión
  - Relación periodo infectivo / periodo clínico
- Medidas de control disponibles
  - Aislamiento
  - Cuarentena
  - Distanciamiento social
  - Tto precoz, Profilaxis y/o vacuna



## Transmisión y control

- Número de reproducción
  - Número e intensidad de los contactos
- Modo de transmisión
  - Mecanismo/Medio/vehículo de transmisión
  - Relación periodo infeccioso / periodo clínico
- Medidas de control disponibles
  - Aislamiento
  - Cuarentena
  - Distanciamiento social
  - Tto precoz, Profilaxis y/o vacuna

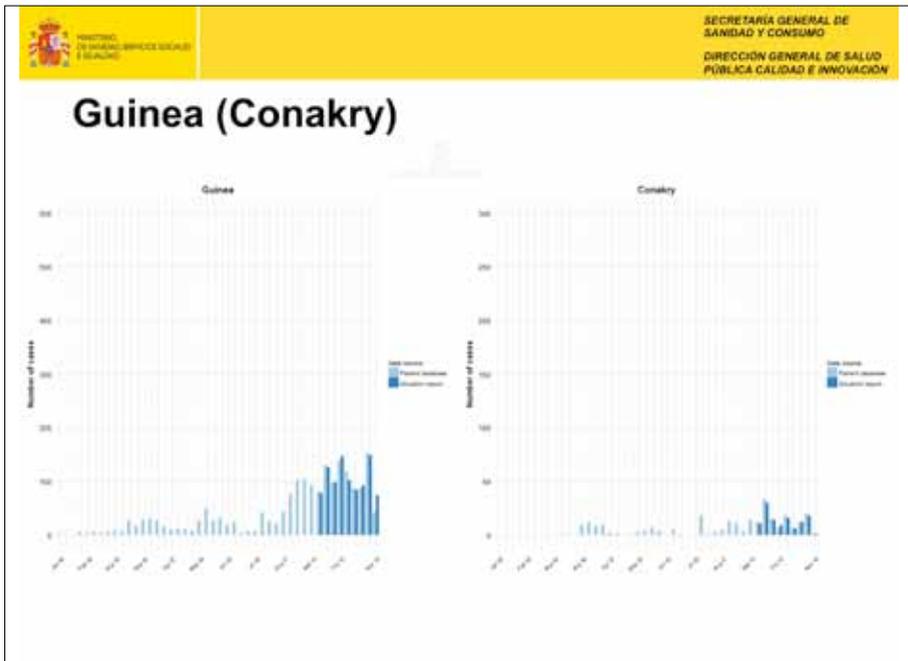
 SECRETARÍA GENERAL DE  
SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD  
PÚBLICA CALIDAD E INNOVACIÓN

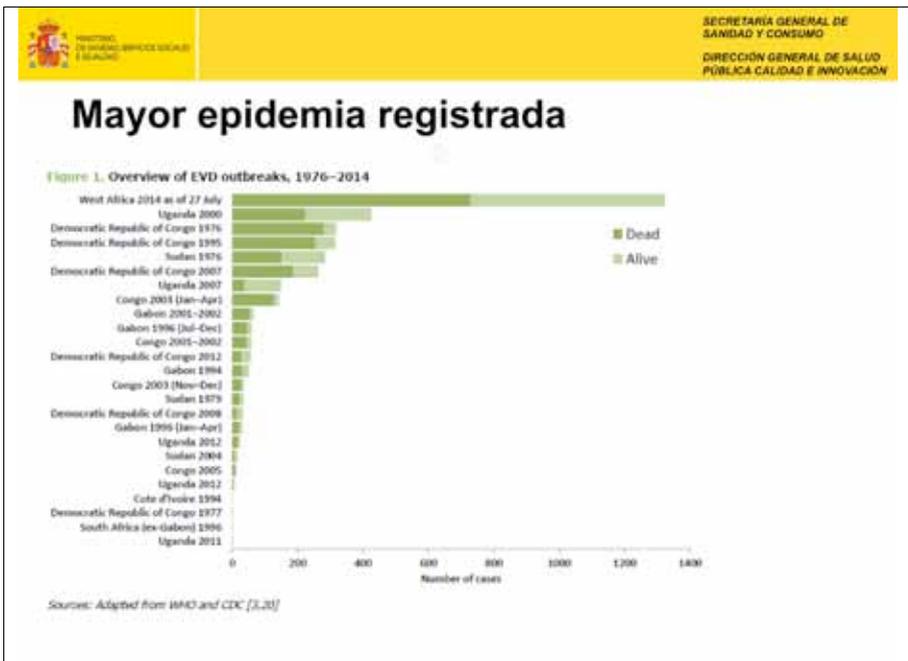
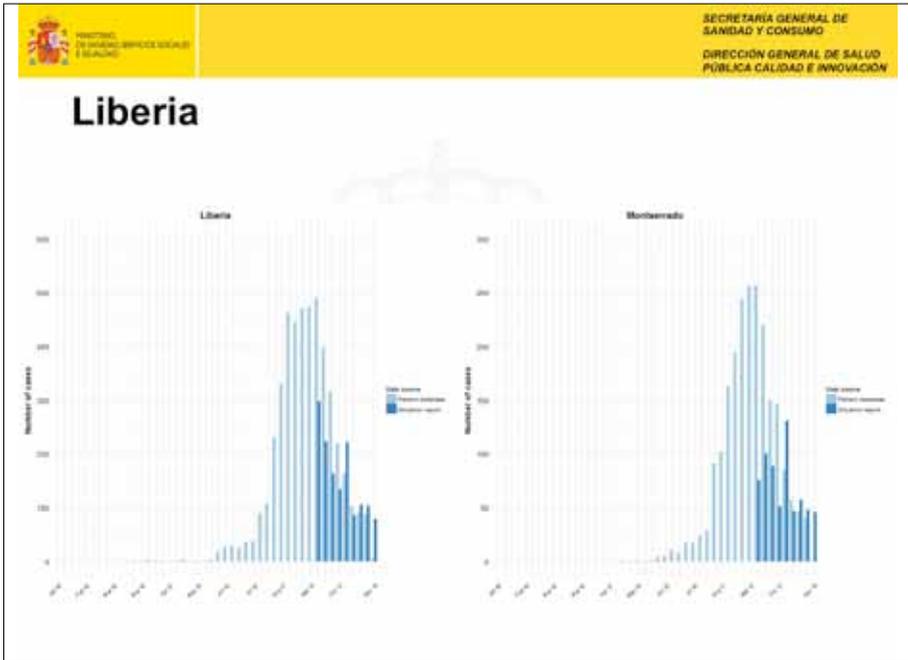
# La epidemia de Ébola

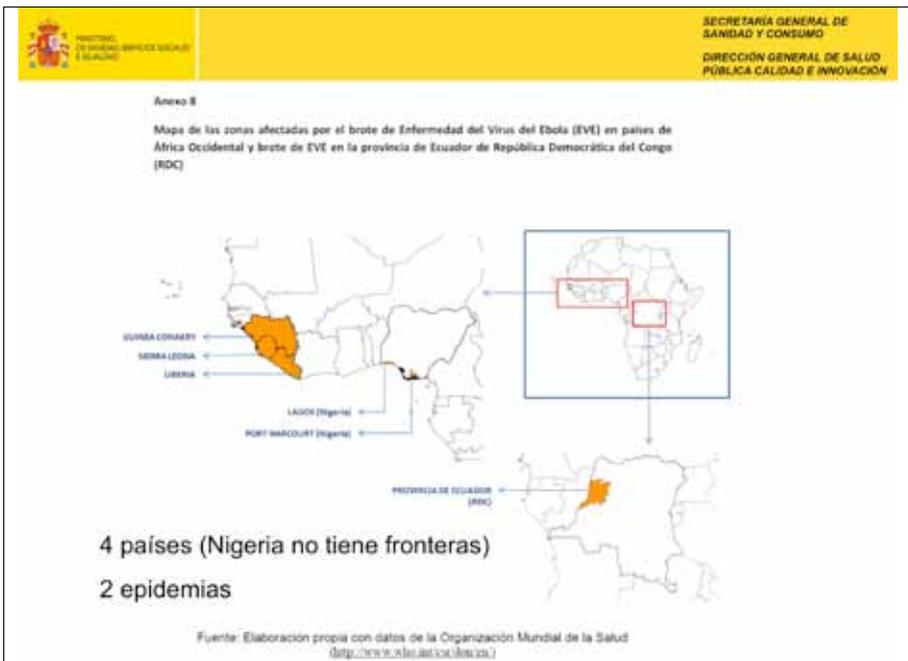
 SECRETARÍA GENERAL DE  
SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD  
PÚBLICA CALIDAD E INNOVACIÓN

## La epidemia de Ébola

- 23 de marzo 1ª notificación 49 casos
- Zona rural de Guinea (Conakry)
- Casos sospechosos en Liberia y Sierra Leona
  - Casos importados de Guinea
  - Casos autóctonos (Liberia)
- 1ª epidemia en humanos en África Occidental
- 25 de marzo: 2 casos en Conakry
  - Desplazamiento a zonas urbanas







MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

## Localidades afectadas en RD Congo



66 casos, 49 fallecidos  
Epidemia terminó 20 Nov.

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

## Dos escenarios

- Epidemia en África del Oeste
  - Situación grave
  - Necesidad de actuación eficaz y coordinada
  - Apoyo internacional
- Resto del mundo
  - Evaluación continuada del riesgo
  - Acciones preventivas
  - Gestión de casos importados
  - Gestión de la percepción de la población

MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICAS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

## Medidas implementadas

- Protocolo de actuación ante casos sospechosos
  - 1ª Versión 4 abril
- Instrucciones de sanidad exterior
- Coordinación internacional
  - Unión Europea
  - Organización Mundial de la Salud
  - Agenda Global de Seguridad Sanitaria
- Coordinación diagnóstica y terapéutica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICAS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

## Actuaciones de Sanidad Exterior

The image displays four versions of a health alert notice for Ebola, arranged in a collage. The notices are in Spanish, English, and French. The Spanish version is the largest and most prominent, with the English and French versions partially overlapping it. The notices contain the following key information:

- AVISO DE ALERTA SANITARIA POR EBOLA** (Health Alert Notice regarding Ebola Virus Outbreak)
- HEALTH ALERT NOTICE REGARDING EBOLA VIRUS OUTBREAK**
- DIT REAZERTE SANITARE TÛR EBOLA VIRUS**

The notices provide instructions for health professionals and the public, including contact information for the Spanish Agency for Food Safety and Food Quality (AESAN) and the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

## 5 de agosto: repatriación 1er caso español



**Protocolo de aeroevacuación**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

## Declaración de la OMS sobre la reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional el 8 de agosto

La Directora General acena... del Comité, y el 8 de agosto... declaró que el brote de EVE en... constituye una emergencia... de importancia intern...

**Refuerzo de medidas de control en fronteras**





MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

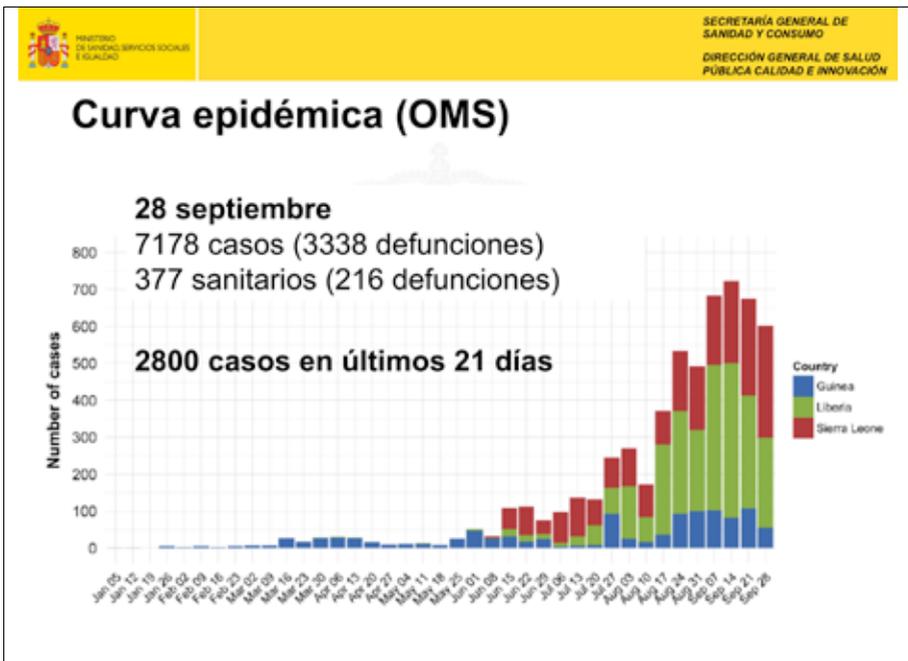
SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA CALIDAD E INNOVACIÓN

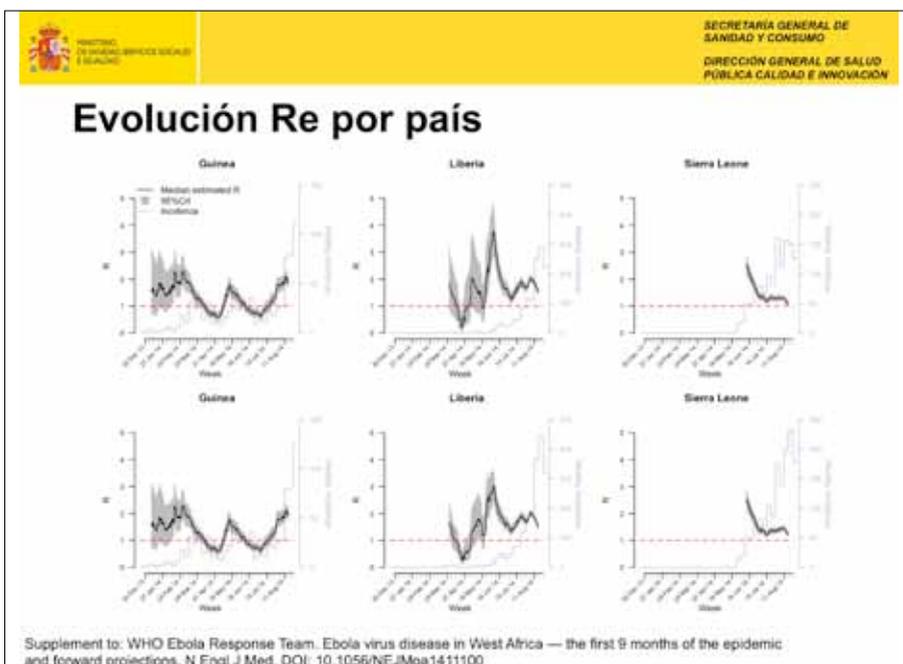
## 22 de sept.: repatriación 2º caso español



**Globalmente**  
20 repatriaciones (4 fallecidos)  
9 países diferentes

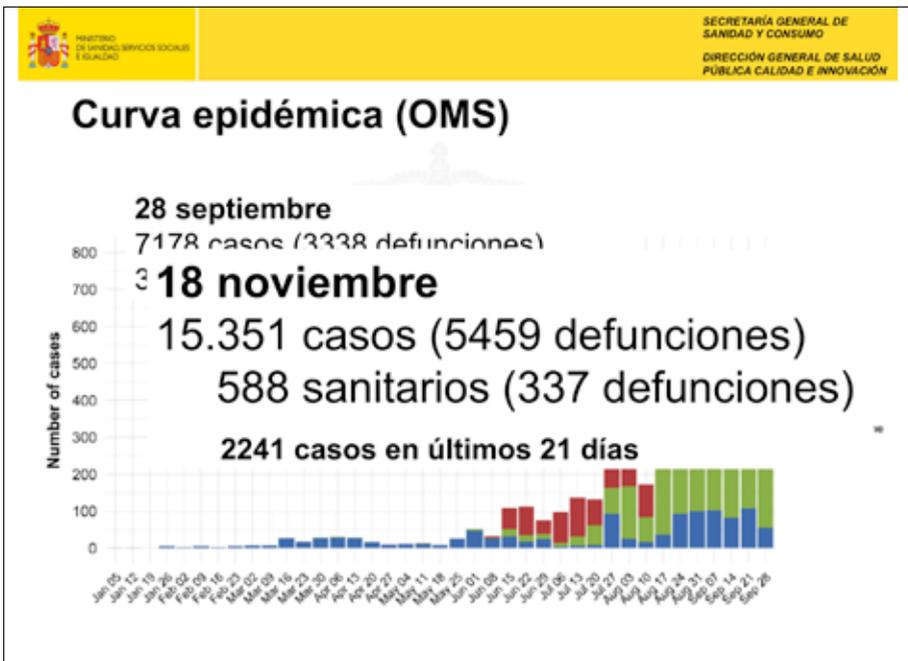
Coordinación diagnóstica y terapéutica. Investigación





## Transmisión y control

- Número de reproducción **Re: 1 a 2**
  - Número e intensidad de los contactos
- Mecanismos de transmisión
  - Contacto con secreciones de enfermo
  - Periodo infectivo es el periodo clínico
- Medidas de control disponibles
  - **Aislamiento (Diagnóstico precoz)**
  - Cuarentena
  - **Distanciamiento social**
  - Tto precoz, Profilaxis y/o vacuna





 SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
 DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA CALIDAD E INNOVACIÓN

**6 octubre: 1er caso secundario fuera de África**

- Auxiliar de enfermería expuesta
  - ¿Riesgos para los contactos?
  - ¿Riesgos para el personal sanitario?
- 21 Oct - 1er caso secundario
- 1er caso secundario

**Mayor sensibilidad en el seguimiento de contactos**  
**Refuerzo de la supervisión en ámbito hospitalario** (alto riesgo)

- 1er caso secundario
- 1er caso secundario

\*Cultivos de todos los fluidos negativos



 SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
 DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA CALIDAD E INNOVACIÓN

**Casos sospechosos investigados**

- 31 viajeros sospechosos
- 5 contactos de casos repatriados
- 1 contacto de caso secundario

**Todos negativos para Ébola**

- 18 positivos a paludismo
- 1 gripe
- 8 no cumplían criterios epidemiológicos o clínicos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICAS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

## Evaluación rápida de riesgo

- Vulnerabilidad de la población
- Probabilidad de exposición
  - No circula virus en España
- Probabilidad de importación
  - Relación escasa y controlada con la zona
- Probabilidad de transmisión interna
- Capacidad de control

**Riesgo de introducción y transmisión muy bajo**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICAS SOCIALES E IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO  
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN



Ministry of Health of Liberia  
**CERTIFICATE OF DISCHARGE**  
Name: MARHABE SAYON  
Age: 11 years - M

© youtube

SESIÓN DE CLAUSURA DEL CURSO 2014  
DEL DÍA 4 DE DICIEMBRE DE 2014

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA  
EN LA ERA GENÓMICA

POR EL  
EXCMO. SR. D. CARLOS LÓPEZ OTÍN  
ACADÉMICO NUMERARIO DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS  
EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES.  
CATEDRÁTICO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO.

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



Excelentísimo señor Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,  
Excelentísimos e ilustrísimos señoras y señores académicos,  
Dignísimas autoridades, Compañeros y amigos,  
Señoras y señores.

Sirvan mis primeras palabras para manifestar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno por haberme encomendado la presentación del conferenciante, el profesor don Carlos López-Otín, en esta sesión de clausura del año académico en esta institución. El objetivo en mi intervención, que deberá atenerse a la necesaria brevedad, será no tanto dar a conocer ante ustedes al profesor López-Otín, cuya altura científica como profesor e investigador ha sobrepasado con creces los límites que marcan los medios de comunicación profesionales, para llegar a extenderse hasta los medios de comunicación convencionales, la prensa sobre todo, con la sensibilidad que la caracteriza para acercarse a aquellos temas en los que detecta un potencial interés público, y que se ha hecho eco con intención divulgadora de alguna de las investigaciones y logros de nuestro invitado.

Carlos López Otín nació en Sabiñánigo, Huesca. Cursa sus estudios universitarios en la Universidad de Zaragoza y de doctorado en la Universidad Complutense, en la que se doctora en el año 1984. Completa su formación en Bioquímica y en Genética en las Universidades de Nueva York, en Lund en Suecia y sobre todo en el Centro de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid y del CSIC, en el laboratorio del prestigioso profesor Eladio Viñuela Díaz, discípulo de Severo Ochoa. Con este importante bagaje científico, se incorpora en el año 1987 al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo en el que dirige un incipiente grupo de investigación básica en biología molecular. Unos años después, y más concretamente en 1993, obtiene por oposición la cátedra de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo.

Desarrolla desde entonces una carrera investigadora verdaderamente meteórica, con más de trescientas publicaciones de gran impacto científico. Junto al profesor Elías Campo de la Universidad de Barcelona dirige el Proyecto Español para la Secuenciación del genoma de la Leucemia Linfática Crónica, dentro del Proyecto Internacional del Genoma del Cáncer, con la participación de más de sesenta investigadores.

Sus estudios en el área de la oncología le han conducido al descubrimiento e investigación de más de sesenta nuevos genes asociados a la etiología y a la progresión de diversos cánceres humanos. A su grupo se debe la introducción de nuevos conceptos y términos en oncología, como el de “degradoma”, para definir las estructuras y funciones de los genes codificantes de proteasas.

Por otro lado, son bien conocidas en el ámbito médico las aportaciones de su grupo al conocimiento del proceso de envejecimiento prematuro, conocido genéricamente como Progeria. En 2011 describe el Síndrome de Néstor y Guillermo (nombre de las dos únicas personas que lo padecen en el mundo), una extraña variedad de Progeria causada por un gen mutante que no se había asociado hasta entonces a ninguna patología humana. Antes habían conseguido frenar en el animal de experimentación la evolución de la progeria, logrando un incremento de la supervivencia del 25%.

El grupo del profesor Lopez-Ortín, según el artículo publicado en Science Translational Medicine de 2011, ha descubierto una terapia eficaz para el tratamiento del Síndrome de Hutchinson-Gilford, una rara forma de progeria que afecta a una de cada cuatro millones de personas.

Este mismo año de 2014 aparece en Nature Communications una importante aportación del grupo del profesor Lopez Ortín en la que se describe por primera vez una mutación del gen FLNC, situado en el cromosoma 7, que codifica la filamina C, una proteína de anclaje de membrana de la proteína contráctil actina, y cuya mutación se asocia con el desarrollo de la miocardiopatía hipertrófica, enfermedad generalmente hereditaria de carácter dominante, que afecta a una de cada quinientas personas, y que es la causante de la mayor parte de las muertes súbitas en deportistas jóvenes. Según el profesor, esta mutación sería la responsable de al menos el 10% de las formas de miocardiopatía hipertrófica no causadas por las más de cuatrocientas mutaciones ya bien conocidas de los genes responsables de la codificación de las proteínas del sarcómero-  $\beta$ -miosina, actina, troponinas T e I, o de la Proteína C. Aunque casi el cuarenta por ciento de los casos se debe a mutaciones en el gen de la cadena pesada de la miosina, localizada en el cromosoma 14q11. 2-3. Y otro 25% a mutaciones en el gen de Proteína C de enlace de la miosina.

A lo largo de su brillante carrera docente e investigadora, el profesor López Ortín ha recibido numerosos premios y galardones, de entre los que me permito destacar en orden cronológico:

En 2004 recibe el Premio Rey Jaime I de Investigación.

En 2006 es nombrado académico numerario de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

En 2008 se le otorga el Premio de Investigación Ramón y Cajal en el área de la Biología.

En 2010 es nombrado Miembro Permanente de la Organización Europea de Biología Molecular. Ese mismo año se le concede el Premio Jiménez Díaz por su trayectoria investigadora.

En 2012 recibe de manos del Presidente de México, doctor Felipe Calderón, el Premio “México” 2011 de Ciencia y Tecnología.

En 2013 es distinguido con el Premio Carmen y Severo Ochoa, y este año de 2014 es galardonado con el Premio Ramiro Carregal de Investigación Oncológica, Científica y Técnica, de la Fundación La Rosaleda de Galicia.

Tengo la íntima seguridad, profesor López Otín, de que su inteligente y entusiasta dedicación a la ciencia, unida a su aragonesa tenacidad, han de hacerle acreedor de otros galardones, si cabe todavía de mayor relieve y trascendencia en el ámbito científico de nuestro mundo globalizado.

Permítanme concluir esta presentación con el testimonio del agradecimiento de esta Real Academia de Medicina al profesor López Otín, que hoy nos honra con su presencia y que va exponer el tema “La investigación biomédica en la era genómica”.

Muchas gracias.



PREMIO ANALIZA & MONTPELLIER LABORATORIO 2014

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA BIOMECÁNICA CORNEAL

AUTORA

DRA. D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> ÁNGELES DEL BUEY SAYAS

\*Resumen de la Tesis Doctoral Premiada



**ESTUDIO DE LA BIOMECÁNICA CORNEAL:  
RELACIÓN ENTRE LAS PROPIEDADES BIOMECÁNICAS  
CORNEALES, DETERMINADAS MEDIANTE EL ANALIZADOR  
DE RESPUESTA OCULAR ORA Y LA PATOLOGÍA OCULAR**

La singular organización estructural de la córnea dota a este tejido de propiedades ópticas y biomecánicas propias, como transparencia y viscoelasticidad, necesarias para realizar su función dentro del complejo aparato visual. Algunas enfermedades de la córnea causan una alteración de su estructura que se traduce en el cambio de su forma, grosor o pérdida de transparencia. Además, la práctica extensiva de la cirugía refractiva corneal ha determinado la aparición de nuevas patologías, como la ectasia post-lasik, secundarias a un debilitamiento excesivo de la estructura corneal, por lo que existe una necesidad de identificar debilidad subclínica de forma previa a la práctica de este tipo de cirugía.

Hasta hace unos años sólo podíamos determinar “in vivo” la forma y grosor de la córnea, pero no podíamos conocer su fortaleza y estado estructural. El Analizador de Respuesta Ocular (ORA) es el primer dispositivo capaz de explorar de forma no invasiva la principal propiedad que define la viscoelasticidad de la córnea, la histéresis (CH), así como otros parámetros biomecánicos como el Factor de Resistencia Corneal (CRF), el Espesor Corneal Central (ECC), y dos valores de presión intraocular (PIO), el equivalente a la tonometría Goldmann (IOPg) y un nuevo valor de PIO compensada con las propiedades biomecánicas de esa córnea (OIPcc). Pero el ORA ofrece una serie de valores y curvas que precisan de una interpretación, así como establecer valores de referencia.

Por todo ello se plantea la hipótesis de que es posible establecer una relación entre las propiedades biomecánicas de la córnea estudiadas “in vivo” mediante el ORA, valores de normalidad para las características biomecánicas de la córnea en la población general y valorar la capacidad del ORA como indicador de patología ocular. Para ello se realiza un estudio prospectivo observacional, desde el año 2006 al año 2011, sobre 1203 ojos de 632 sujetos, y un análisis estadístico descriptivo e inferencial para la valoración de resultados con el programa informático SPSS 15.00 para Windows.

Con el objetivo de conocer las características biomecánicas normales se estudia un amplio grupo de sujetos sanos (574 ojos de 298 sujetos) analizados según la edad y la presencia de defecto refractivo (miopía, hipermetropía y astigmatismo), que ha permitido definir una horquilla de valores para la córnea biomecánicamente normal y establecer parámetros biomecánicos de sospecha de patología ocular subclínica. Además se constata la validez del ORA como tonómetro. Entre las conclusiones obtenidas se pueden destacar que en casos de ojos de sujetos sanos: - Existe un incremento de la PIO conforme aumenta la edad. - No existe variación de las propiedades biomecánicas con la edad. - La población sana miope muestran valores de histéresis significativamente más bajos que la población sin defecto refractivo.

Además se analizan los resultados en 629 ojos de 334 sujetos con distintas patologías oculares (glaucoma, distrofias corneales, queratocono y queratoplastias), que permiten definir las características biomecánicas propias de cada grupo, y conocer de qué forma pueden modificar los valores de PIO, constataando que los valores de OIPcc que proporciona el ORA ofrecen una PIO más real en casos de córneas biomecánicamente alteradas. Entre las conclusiones obtenidas en grupos de ojos de sujetos con patología se pueden destacar: - Los pacientes con queratocono son el grupo de población con valores de CH, CRF, IOPg y CCT más bajos, de forma tan significativa que pueden llegar por si mismos a dirigir el diagnóstico de dicha patología. - El grupo queratoplastia presenta un perfil de comportamiento biomecánico relacionado con el estado y transparencia del injerto corneal. - Las distrofias corneales endoteliales presentan unos valores biomecánicos significativamente más bajos y unos valores elevados de espesor corneal, lo que demuestra que se trata de córneas gruesas pero debilitadas por el edema. La OIPcc que proporciona el ORA es capaz de detectar glaucomas en casos de distrofia endotelial que cursan con PIO normal mediante la tonometría habitual de aplanación Goldmann. - En casos de glaucoma con daño glaucomatoso evidente existe una disminución significativa de la histéresis corneal respecto a los sujetos normales y sospechosos de glaucoma sin daño glaucomatoso evidente, lo que dota al conocimiento de la histéresis el valor de indicador de progresión del daño glaucomatoso.

El reconocimiento de las propiedades de la estructura del tejido corneal marca un comienzo en el enriquecimiento del estudio y comprensión de actos clínicos tan habituales como la tonometría, en la valoración de patologías clínicas o subclínicas como el queratocono, ectasias post-quirúrgicas, distrofias, queratoplastias o glaucoma y ayuda a prever los cambios que pueden generar nuestras actuaciones médicas o quirúrgicas.

Como resultados de esta investigación destacar, hasta la actualidad, la publicación de 21 artículos en revistas nacionales e internacionales, 7 capítulos de libros de divulgación nacional e internacional, 55 comunicaciones científicas.

cas en congresos internacionales, 39 comunicaciones científicas en congresos nacionales, 57 participaciones del investigador como profesor, ponente o moderador en reuniones científicas nacionales e internacionales y 9 premios o reconocimientos a trabajos científicos. Los avances generados en esta tesis han sustentado la base para la publicación en 2014 del tratado “Biomecánica y Arquitectura corneal”, obra monográfica de la Sociedad Española de cirugía Ocular Implanto-Refractiva SECOIR editada por ELSEVIER, de la que soy coautora.

