



INSTITUTO DE ESPAÑA

---

REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE ZARAGOZA

## SESIÓN INAUGURAL 2025

DEL CURSO ACADÉMICO CELEBRADA EL DÍA 23 DE ENERO  
CON UN DISCURSO QUE VERSA SOBRE

### **LAS BIOPELÍCULAS MICROBIANAS Y SU PAPEL EN PATOLOGÍA HUMANA**

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO  
ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA

PRECEDIDO DE LA  
MEMORIA REGLAMENTARIA  
COMPENDIANDO LOS TRABAJOS DE LA CORPORACIÓN  
DURANTE EL AÑO 2024  
POR EL SECRETARIO GENERAL  
ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA



Vol. CXXV  
ZARAGOZA  
23 DE ENERO DE 2025



# SESIÓN INAUGURAL 2025

DEL CURSO ACADÉMICO CELEBRADA EL DÍA 23 DE ENERO





INSTITUTO DE ESPAÑA

---

REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE ZARAGOZA

## SESIÓN INAUGURAL 2025

DEL CURSO ACADÉMICO CELEBRADA EL DÍA 23 DE ENERO  
CON UN DISCURSO QUE VERSA SOBRE

### **LAS BIOPELÍCULAS MICROBIANAS Y SU PAPEL EN PATOLOGÍA HUMANA**

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO  
ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA

PRECEDIDO DE LA  
MEMORIA REGLAMENTARIA  
COMPENDIANDO LOS TRABAJOS DE LA CORPORACIÓN  
DURANTE EL AÑO 2024  
POR EL SECRETARIO GENERAL  
ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA



Vol. CXXV  
ZARAGOZA  
23 DE ENERO DE 2025

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 objetos de la presente publicación

I.S.S.N.: 1134-1750 – Inaugural Vol. CXXV

Depósito legal: Z-80-2025

Edita y distribuye:

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

Composición e impresión:

Imprenta Provincial de Zaragoza

## SUMARIO

Composición de la Academia. Relación de Académicos. Secciones .....	7
Memoria Reglamentaria del curso 2024 por el Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga, Secretario General de la Corporación .....	21
Conferencia Inaugural, por el Académico de Número Ilmo. Sr. D. Francisco Javier Castillo García .....	35
Obras recibidas para la Biblioteca en el año 2024 .....	83
Discursos Inaugurales desde el año 1831 al 2025 .....	89
Ingresos desde el año 1832 al 2024. Contiene: el nombre del Académico que ingresó, del que le contestó y el título del discurso de ingreso .....	99





COMPOSICIÓN DE LA ACADEMIA  
RELACIÓN DE ACADÉMICOS  
SECCIONES



## JUNTA DIRECTIVA

PRESIDENTE ..... Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio  
VICEPRESIDENTE..... Ilmo. Sr. D. Gregorio García Julián  
SECRETARIO GENERAL..... Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga  
VICESECRETARIO ..... Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós  
TESORERO..... Ilmo. Sr. D. Francisco José Gaudó Gaudó  
BIBLIOTECARIA ..... Ilma. Sra. D<sup>a</sup>. Caridad Sánchez Acedo

## RESIDENCIA

Plaza Basilio Paraíso, 4  
50005 Zaragoza  
Telefono y fax: 976 23 50 20  
E-mail: [ramed@unizar.es](mailto:ramed@unizar.es)  
Página web: [www.ramz.es](http://www.ramz.es)

ACADÉMICOS DE HONOR ESPAÑOLES

<i>Excmo. Sr. D. Enrique Moreno González</i>	2008	Madrid
<i>Excmo. Sr. D. Luis Oro Giral</i>	2017	Zaragoza
<i>Excmo. Sr. D. Carlos López Otín</i>	2017	Oviedo
<i>Excmo. Sr. D. Mateo Valero Cortés</i>	2021	Barcelona

ACADÉMICOS DE HONOR EXTRANJEROS

<i>Excmo. Sr. D. Julian E. Davies</i>	2-X-2008	Canadá
<i>Excmo. Sr. D. José María Ordonás Muñoz</i>	6-V-2010	EEUU
<i>Excma. Sra. D<sup>a</sup>. Brigitte Gicquel</i>	16-V-2024	Francia

ACADÉMICO DE HONOR ELECTO

<i>Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado</i>	20-VI-2024	Madrid
---	------------	--------

## ACADÉMICOS DE NÚMERO

Nº	NOMBRE	FECHA	MED.
	Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero	11-III-1976	22
	Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado	9-VI-1983	12
	Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda	5-XI-1987	9
	Ilma. Sra. D <sup>a</sup> . Caridad Sánchez Acedo	7-V-1992	20
	Ilmo. Sr. D. Heraclio Martínez Hernández	8-II-1996	8
	Ilmo. Sr. D. Francisco José Gaudó Gaudó	18-IV-1996	40
	Ilmo. Sr. D. Eduardo Coscolín Fuertes	17-X-1996	31
	Ilmo. Sr. D. José Antonio Bascuas Asta	14-XI-1996	34
	Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio	9-III-2000	37
	Ilmo. Sr. D. Gregorio García Julián	30-III-2000	39
	Ilmo. Sr. D. Héctor Vallés Varela	24-X-2002	27
	Ilmo. Sr. D. Fco. José Carapeto y Márquez de Prado	21-X-2004	30
	Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós	18-XI-2004	4
	Ilmo. Sr. D. José María Civeira Murillo	12-IV-2007	25
	Ilmo. Sr. D. Alfredo Milazzo Estefanía	26-IV-2007	6
	Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas	17-V-2007	26
	Ilmo. Sr. D. José Ignacio Castaño Lasao	5-V-2011	7
	Ilmo. Sr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes	7-VI-2012	23
	Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga	15-XI-2012	1
	Ilmo. Sr. D. Arturo Vera Gil	17-X-2013	32
	Ilmo. Sr. D. Javier Martínez Ubieto	30-X-2014	38
	Ilmo. Sr. D. Juan Pie Juste	20-XI-2014	33
	Ilmo. Sr. D. Francisco Javier Castillo García	17-XI-2016	13
	Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés	16-III-2017	14
	Ilma. Sra. D <sup>a</sup> Gloria Bueno Lozano	17-X-2019	19
	Ilmo. Sr. D. Francisco Javier García Tirado	17-VI-2021	5
	Ilmo. Sr. D. Pedro Cía Gómez	19-X-2023	28

## ACADEMICOS HONORARIOS

---

NOMBRE	FECHA
Ilmo. Sr. D. Antonio Piñero Bustamante	18-XII-1987
Excma. Sra. D. <sup>a</sup> María Castellano Arroyo	19-XII-1996

---

## SECCIONES

---

### 1ª. CIENCIAS FUNDAMENTALES

PRESIDENTE	D. José Antonio Bascuas Asta
SECRETARIO	D. Juan Pié Juste
VOCALES	D. Gregorio García Julián
	D. Feliciano J. Ramos Fuentes
	D. Arturo Vera Gil

### 2ª. MEDICINA Y ESPECIALIDADES

PRESIDENTE	D. Ignacio Ferreira Montero
SECRETARIO	D. Pedro Cía Gómez
VOCALES	D. Heraclio Martínez Hernández
	D. Fco. José Carapeto y Márquez de Prado
	D. José M <sup>a</sup> Civeira Murillo
	D. Alfredo Milazzo Estafanía
	D. <sup>a</sup> Gloria Bueno Lozano

### **3ª. CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES**

PRESIDENTE	D. Vicente Calatayud Maldonado
SECRETARIO	D. Francisco Javier García Tirado
VOCALES	D. Carlos Val-Carreres Guinda
	D. Heraclio Martínez Hernández
	D. Eduardo Coscolín Fuertes
	D. Héctor Vallés Varela
	D. Fco. José Carapeto y Márquez de Prado
	D. José Ángel Cristóbal Bescós
	D. Javier Martínez Ubieto

### **4ª. MEDICINA FÍSICA Y AFINES**

PRESIDENTE	D. Francisco José Gaudó Gaudó
SECRETARIO	D. Arturo Vera Gil
VOCALES	D. José A. Bascuas Asta
	D. Luis Miguel Tobajas Asensio

### **5ª. MEDICINA PREVENTIVA Y MICROBIOLOGÍA**

PRESIDENTE	Dª. Caridad Sánchez Acedo
SECRETARIO	D. Carlos Martín Montañés
VOCALES	D. Luis Miguel Tobajas Asensio
	D. José Ignacio Castaño Lasosa
	D. Francisco Javier Castillo García

**6ª. FARMACOLOGÍA Y TERAPEUTICA**

PRESIDENTE	D. Francisco José Gaudó Gaudó
SECRETARIO	D. Mariano Mateo Arrizabalaga
VOCALES	D. Fco. José Carapeto y Márquez de Prado
	D. Alfredo Milazzo Estefanía
	D. Ignacio Andrés Arribas

**7ª. PSIQUIATRÍA, HISTORIA DE LA M. Y MEDICINA LEGAL**

PRESIDENTE	D. Carlos Val-Carreres Guinda
SECRETARIO	D. José Mª Civeira Murillo
VOCALES	D. Heraclio Martínez Hernández
	D. José A. Bascuas Asta

**8ª. CIENCIAS AFINES**

PRESIDENTE	Dña. Caridad Sánchez Acedo
SECRETARIO	D. Gregorio García Julián
VOCALES	D. Francisco José Gaudó Gaudó
	D. Luis Miguel Tobajas Asensio
	D. José Antonio Bascuas Asta

NOTA: De conformidad con el artículo 24 del Reglamento de Régimen Interior el Secretario General formará parte de todas las Secciones y Comisiones.



ACADÉMICOS  
CORRESPONDIENTES ESPAÑOLES

**A) POR DERECHO PROPIO TODOS LOS ACADÉMICOS NUMERARIOS DE TODAS LAS REALES ACADEMIAS DE MEDICINA ESPAÑOLAS.**

**B) POR DERECHOS PROPIOS Y MÉRITOS PROFESIONALES.**

Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto	11-VI-1981
Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado	19-V-1988
Excmo. Sr. D. Luis Martí Bonmatí	14-XII-2023
Excmo. Sr. D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras	12-XII-2024

**C) ACADÉMICOS POR PREMIOS Y ELECCIÓN**

NOMBRE	FECHA
D. Manuel Becana Crusellas	28-I-1957
D. Francisco Del Río Marco	29-I-1963
D. Jesús Cebollada Muro	30-I-1965
D. Ramón Sansebastián Vicioso	19-I-1967
D. Juan Escrivá Pla	16-I-1969
D. Juan Díaz Yanguas	5-II-1970
D. Jose L. Bermejo Zapatero	27-V-1970
D. Tomás Antona Leal	27-V-1970
Ilma. Sra. D <sup>a</sup> Carmen Rubio Calvo	19-I-1973
D. Antonio Moliner Tarragó	17-V-1973
D. Emilio García Ibañez	20-V-1974
D. Luís García Ibañez	20-V-1974
D. Javier Valero Martínez	26-V-1975
D. Jesús Escanero Marcen	8-XII-1976
D. Miguel Horno González	20-I-1977
D. Ramón Zubiri de Salinas	1-XII-1977
D. Francisco Hernandez Altemir	14-XII-1978
D. Antonio Clavel Parrilla	1-V-1978
D. Francisco Javier Romero Fernandez	22-I-1981
D. Antonio Val-Carreres Guinda	21-I-1982
D. Mariano Martínez Díez	1-VI-1983

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

NOMBRE	FECHA
D. Julio Knaster del Olmo	15-XI-1983
D. Luis Larrad Mur	24-I-1985
D. Juan Mansilla Martínez	30-V-1985
D. Fernando Gilsanz Rodríguez	30-V-1985
D <sup>a</sup> Ana María Torres del Puerto	23-I-1986
D. Miguel López- Franco Pérez	22-V-1986
D. Galó Elía Casanova	25-V-1986
D <sup>a</sup> Lourdes Zubiri Ara	22-I-1987
D. Bernardo Ebri Torne	19-V-1988
D. Jose Luis Nieto Amada	19-V-1988
D <sup>a</sup> María Luisa Gómez-Lus Centelles	26-I-1989
D. Carlos Dante Heredia García	14-XII-1989
D. Javier Benito Mora	14-XII-1989
D. Ciriaco Aguirre Errasti	13-VI-1991
D. Francisco Javier Bosch	13-VI-1991
D. Jose Angel García Rodriguez	13-VI-1991
D. Alfonso González Cruz Cervellera	12-XII-1991
D. Joaquín Aznar Costa	23-I-1992
D. Juan José Artigas Cortés	12-XII-1992
D <sup>a</sup> Nelida Sarrat Torrequitart	16-XII-1993
D. Jesús María Garagorri Otero	16-XII-1993
D. Juan José Badiola Díez	15-XII-1994
D. Antonio Brugarolas Masllorens	15-XII-1994
D <sup>a</sup> María Jesús Abadía Anadón	15-XII-1994
D <sup>a</sup> María Teresa Cuchí Alfaro	15-XII-1994
D. José Ramón Ricoy Campo	15-XII-1994
D. Rafael Velillas Milán	15-XII-1994
D. Julio Lázaro Castillo	19-I-1995
D. Luis Humberto Ros Mendoza	27-XI-1996
D. Antonio Mateo Navarro	27-VI-1996
D <sup>a</sup> Asunción Fernández Doctor	16-XII-1996
D <sup>a</sup> Remedios Moralejo Alvarez	16-XII-1996
D. José Luis Marqués Insa	7-III-1997
D <sup>a</sup> Mercedes Zubiri de Salinas	18-XII-1997
D. Jaime Whye Orozco	21-I-1998
D. Victor Longás Vilellas	9-VII-1998
D <sup>a</sup> M <sup>a</sup> del Carmen Calatayud Pinuaga	21-I-1999
D. Jesús García-Foncillas López	21-I-1999

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

NOMBRE	FECHA
D. Jorge Mallol Mirón	16-XII-1999
D <sup>a</sup> Cecilia Martín Bourgon	16-XII-1999
D <sup>a</sup> . Carmen Pelaz Antolín	16-XII-1999
D. Ramón Gracia Marco	16-XII-1999
D <sup>a</sup> Marta Calatayud Pinuaga	16-XII-1999
D. Fausto García Hegardt	16-XII-1999
D. Alberto Casas González	16-XII-1999
D. José Mariano Velilla Picazo	16-XII-1999
D. Jesús Fleta Zaragoza	16-XII-1999
D <sup>a</sup> Milagros Bernal Pérez	20-I-2000
D <sup>a</sup> Pilar Díaz Herrera	18-I-2001
Excmo. Sr. D. Alberto Larraz Vileta	20-XII-2001
D. Ramón Cisterna Cáncer	20-XII-2001
D. Manuel Carrasco Mallén	20-XII-2001
Excmo. Sr. D. Felipe Petriz Calvo	20-XII-2001
D. Juan Manuel Ruíz Liso	20-XII-2001
D. Santiago Hernández Fernández	20-XII-2001
D. Martín Laclaustra Gimeno	23-I-2003
D. Luis Gómez López	20-IX-2003
D. Enrique Gómez Barrrena	20-IX-2003
D <sup>a</sup> María Teresa Estevan Bolea	20-IX-2003
D. José Prieto Prieto	20-IX-2003
Excmo. Sr. D. José Fernando Val Bernal	20-IX-2003
D. Celso Mostacero Miguel	20-IX-2003
D. Alfonso Vicente Barra	20-IX-2003
D. Javier Lanuza Jiménez	18-XII-2003
D. Víctor García Carcellé	18-XII-2003
D <sup>a</sup> Cristina Seral García	18-XII-2003
D. Juan Antonio Cobo Plana	16-XII-2004
Excma. Sra. Dña. Dolores Serrat Moré	16-XII-2004
D. Gabriel Delgado Bona	16-XII-2004
D Sebastián Celaya Pérez	15-XII-2005
Ilmo. Sr. D. José Ramón Huerta Blanco	15-XII-2005
D. Ignacio Cobeta Marco	15-XII-2005
Excmo. Sr. D. Alberto Ramos Cormenzana	15-XII-2005
Ilmo. Sr. D. José Luis Olivares López	15-XII-2005
D. José Antonio Cuchí Oterino	15-XII-2005
D. José M. Miguelena Bobadilla	15-XII-2005

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

NOMBRE	FECHA
D. Javier Azúa Romeo	19-I-2006
Excmo. Sr. D. José Luis Merino Hernández	15-XII-2006
D. Miguel Ángel Nalda Felipe	15-XII-2006
D. Miguel Ángel de Gregorio Ariza	15-XII-2006
D. Lorenzo López Bescós	15-XII-2006
Excmo. Sr. D. Fernando Zubiri de Salinas	15-XII-2006
D. Víctor Palomar García	21-VI-2007
Ilmo. Sr. D. Roque Gistau Gistau	21-VI-2007
D <sup>a</sup> Reyes Ibáñez Carreras	13-XII-2007
D <sup>a</sup> Pilar Val-Carreres Rivera	13-XII-2007
D. Juan B. Calatayud Pérez	13-XII-2007
D. Fernando Camuñas González	19-VI-2008
Excmo. Sr. D. Joaquín Callabed Carracedo	19-VI-2008
D. Santiago Guelbenzu Morte	19-VI-2008
D. Antonio Lechuga Álvaro	19-VI-2008
Excmo. Sr. D. Alfredo Boné Pueyo	19-VI-2008
D. Javier López del Val	18-XII-2008
D. Antonio Portolés Suso	24-IX-2009
D. Gregorio Tiberio López	24-IX-2009
D. Ramiro Álvarez Alegret	24-IX-2009
D. José Aso Escario	24-IX-2009
D. Pedro González Ramos	24-IX-2009
Excmo. Sr. D. Juan Luis Arsuaga Ferreras	24-IX-2009
D. Fernando Civeira Murillo	17-XII-2009
D. Antonio Gascón Sánchez	17-XII-2009
D. José Pac Sa	17-VI-2010
Ilmo. Sr. D. Manuel A. Villa Vigil	17-VI-2010
D. Antonio Carrascosa Lezcano	17-VI-2010
D. Manuel Casal Román	17-VI-2010
D <sup>a</sup> Pilar Bosqued Lacambra	16-XII-2010
D. Nicolás Fayed Miguel	16-XII-2010
D <sup>a</sup> Raquel Crespo Esteras	20-I-2011
D. Luís Fernández-Vega Sanz	22-XII-2011
D. Jesús Manuel Cantoral Fernández	22-XII-2011
D. Jesús Argente Oliver	22-XII-2011
D <sup>a</sup> M <sup>a</sup> Pilar Tobajas Morlana	22-XII-2011
D. Pedro Marquina Sola	22-XII-2011
D. Carlos Soler Liceras	22-XII-2011

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

NOMBRE	FECHA
D. Manuel Moros García	21-VI-2012
D. José Argemí Renom	21-VI-2012
Ilmo. Sr. D. Alberto Gómez Alonso	21-VI-2012
D. Pablo de Unamuno Pérez	21-VI-2012
D. Pablo Martínez-Lage Álvarez	21-VI-2012
Ilmo. Sr. D. Miguel Pocoví Mieras	21-VI-2012
D. José Luís Balibrea Cantero	20-VI-2013
D. José Manuel García Aznar	20-VI-2013
D. Pedro Pablo Medina Vico	16-I-2014
D. Carlos Mur de Viu Bernad	19-VI-2014
D. Ángel Lanas Arbeloa	19-VI-2014
D. Ángel Carracedo Álvarez	19-VI-2014
D. Ernesto Fabre González	19-VI-2014
D. Javier Ascaso Puyuelo	18-XII-2014
D. José Antonio Salido Valle	18-XII-2014
Ilmo. Sr. D. Acisclo Pérez Martos	18-VI-2015
Excmo. Sr. D. Elías Campo Güerri	18-VI-2015
Excmo. Sr. D. Jesús Rubio Izquierdo	18-VI-2015
D. Hugo Liaño Martínez	18-VI-2015
D. Germán Jorge Gómez Bernal	21-I-2016
D. Juan Bustamante Munguira	18-I-2018
D <sup>a</sup> María Isabel Adiego Leza	17-I-2019
D. Javier Longas Valien	23-I-2020
Excmo. Sr. D. Miguel Alcañiz Comas	18-XII-2020
D. Antonio Ballesta Soriano	18-XII-2020
Excmo. Sr. D. Pedro Clarós Blanch	18-XII-2020
D. Pedro Corona Virón	18-XII-2020
D. Vicente Ferreira González	18-XII-2020
D. Alberto Jiménez Schuhmacher	18-XII-2020
D. Manuel Lahoz Gimeno	18-XII-2020
Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya	18-XII-2020
Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García	18-XII-2020
D. Jesús Usón Gargallo	18-XII-2020
Excmo. Sr. D. Mateo Valero Cortés	18-XII-2020
D. Manuel Valiente Cortés	18-XII-2020
D. Julio Virseda Rodríguez	18-XII-2020
D. Antonio Antón Torres	24-VI-2021
D. Salvador Bello Drondda	24-VI-2021

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

NOMBRE	FECHA
Excmo. Sr. D. José Antonio Mayoral Murillo	24-VI-2021
D. Juan Ignacio Aguiló Anento	21-XII-2021
D. José Ramón Azanza Perea	21-XII-2021
Excmo. Sr. D. Albert Biete Sola	21-XII-2021
D. Juan José Araíz Burdio	21-VI-2022
D. Rafael Benito Ruesca	21-VI-2022
D. Ignacio Ferreira González	21-VI-2022
D <sup>a</sup> Ana Isabel Cisneros Gimeno	22-XII-2022
D <sup>a</sup> Isabel Nerín de la Puerta	22-XII-2022
D. Alfonso Valencia Herrera	22-XII-2022
D <sup>a</sup> M <sup>a</sup> del Pilar Martín Duque	19-I-2023
D <sup>a</sup> Marta Claramonte de la Viuda	22-VI-2023
D. Jesús Gonzálo Asensio	22-VI-2023
D. Antonio Labad Alquezar	22-VI-2023
D <sup>a</sup> Nuria Tobajas Morlana	21-XII-2023
Ilmo. Sr. D. Rafael Teixeira Álvarez	20-VI-2024
D <sup>a</sup> Mónica Salazar González	20-VI-2024
D. Francisco Naharro de Mora	20-VI-2024
D <sup>a</sup> Irene Vallejo Moreu	20-VI-2024
D. Amado Andrés Belmonte	20-VI-2024
Ilmo. Sr. D. Pedro de la Iglesia Chamarro	19-XII-2024

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES EXTRANJEROS

NOMBRE	FECHA	MED.:P.
D. Patrice Couvalin	1-VI-1983	Francia
D. Giuseppe Nicoletti	17-XII-1992	Italia
D. Maurizio Luca Moretti	7-XI-1994	USA
D. Fabio Andrés Cabrera Polanco	9-VII-1998	Republica Dominicana
D <sup>a</sup> . Anna Grandi Pietra	9-VII-1998	Republica Dominicana
D. Ramón Alonso	9-VII-1998	Republica Dominicana
Su Eminencia D. Nicolás de J.S. López Rodríguez	9-VII-1998	Republica Dominicana
D. Gianni Capelli	20-XII-2001	Italia
D. Francisco J. Adrián Cabestré	14-IX-2003	USA
Dña. Paloma Cuchí Alfaro	18-XII-2003	USA
Dña. Alejandra Rabadán	18-XII-2003	Argentina
D. Berdard Le Guen	24-VI-2021	Francia

MEMORIA REGLAMENTARIA

DEL CURSO 2024

ACERCA DE LAS TAREAS EN QUE SE HA OCUPADO  
LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

POR EL

ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA

SECRETARIO GENERAL DE LA CORPORACIÓN





Excelentísimo Sr. Presidente  
Dignísimas Autoridades  
Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos  
Respetable público

Ante ustedes por novena vez les daré cuenta de las noticias que afectan a las personas de la Corporación, continuando con la mención de las sesiones científicas y de los actos más relevantes, con representación de la Academia, en el año 2024, para acabar felicitando el año entrante.

El pasado 2024, felicitado en su momento, no respondió a nuestras expectativas, pues deparó desgracias en los ámbitos nacional e internacional. Como en concordancia con tan lamentables sucesos, el pasado año fallecieron más Académicos que nunca, al menos que yo recuerde.

Es así como debo mencionar la pérdida del Ilmo. Sr. D. Miguel Andérez López, Académico de Número, que además de excelente internista, en su plaza de biomatemáticas resolvió importantes problemas epidemiológicos y de otros campos de la Medicina. Su bondad y sabiduría enriquecen nuestro ya amplio acervo científico y humanitario.

El Ilmo. Sr. D. José Manuel Martínez Lage, neurólogo de reconocido prestigio, era Académico Emérito y anteriormente de Número, en la plaza de su especialidad.

Entre los Académicos Correspondientes citaré los siguientes:

El Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías había sido catedrático de Pediatría en Zaragoza, era Académico de la Real Academia de Medicina Nacional de España y, como tal, Correspondiente de la nuestra.

La Ilma. Sra. D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Victoria Arruga Laviña, catedrática de la Facultad de Veterinaria, fue Académica Correspondiente nuestra, como lo fueron los Drs. D. Rafael Bernabeu Pérez, D. José Antonio Casasnovas Lenguas, D. José Manuel Pérez García y D. Carlos Romeo Casabona. Nadie será olvidado mientras sigan constando sus nombres en estas páginas.

Más optimista es el capítulo de felicitaciones, debiendo enumerar las siguientes a Académicos de Número:

Al Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés, nombrado Aragonés del año por el Periódico de Aragón.

Al Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda por la publicación de su libro *Santuario de la Virgen de la Misericordia de Borja* y por su nombramiento como Hijo predilecto de Zaragoza.

Al Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio por su ingreso en la Orden al Mérito Policial en la modalidad de Cruz con Distintivo Blanco y por su reelección por tercera vez como Presidente de esta Academia.

Por otra parte, en la Sesión Plenaria del 20 de junio se aprobó nombrar Académico de Honor Electo al Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado para ocupar la plaza, vacante por fallecimiento, del Excmo. Sr. D. Aurelio Usón Calvo.

En dicha sesión fueron también aprobadas las propuestas de nombrar Académicos Correspondientes a los siguientes candidatos: D<sup>a</sup> Irene Vallejo, la Dra. D<sup>a</sup> Mónica Salazar y los Drs. D. Francisco Naharro, D. Rafael Teijeira y D. Amado Andrés Belmonte.

En la Sesión Plenaria del 19 de diciembre se aprobó nombrar Académico Correspondiente al Dr. D. Pedro de la Iglesia Chamarro.

El pasado 7 de noviembre, en Sesión Plenaria Extraordinaria, fue elegido Presidente de esta Real Academia, por unanimidad, para su tercer mandato, el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio, lo que demuestra el acuerdo sobre el acierto de su gestión y el deseo de continuar bajo su dirección.

Para concluir este apartado mencionaré que el 19 de diciembre, en Sesión Plenaria Extraordinaria, fue constituida la Junta Directiva de la Academia, con el acuerdo unánime del Pleno, continuando en sus cargos los Ilmos. Sres. D. Gregorio García Julián como Vicepresidente, D. Mariano Mateo Arrizabalaga como Secretario General, D. José Ángel Cristóbal Bescós como Vicesecretario, D. Francisco Gaudó Gaudó como Tesorero y Dña. Caridad Sánchez Acedo como Bibliotecaria, quienes en todo momento han actuado de modo colegiado en sintonía con el Sr. Presidente.

## SESIONES CIENTÍFICAS CELEBRADAS EN EL AÑO 2024

Se celebraron veintiuna sesiones, además de las Plenarias, es decir cuatro más que en 2023, como se cita a continuación:

—**25 de enero:** Solemne Sesión Inaugural a cargo del Ilmo. Sr. D. Juan Pié Juste, Académico de Número, cuyo discurso preceptivo tituló *Tras el origen del sapiens: genomas, mitos y leyendas*.

—**1 de febrero:** Sesión científica en la que el Ilmo. Sr. D. Rafael Teijeira Álvarez, Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Navarra, Especialista en Medicina Legal y Forense, habló de *El certificado de defunción: un documento fundamental en la atención médica al final de la vida*, presentado por el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio, Presidente y Académico de Número.

—**15 de febrero:** Solemne Sesión Necrológica en memoria del Ilmo. Sr. D. José Manuel Gómez Beltrán, en la que intervinieron la Ilma. Sra. D<sup>a</sup> Caridad Sánchez Acedo, el Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda y el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado.

—**7 de marzo:** Sesión científica en la que el Excmo. Sr. D. Albert Biete Solà, Académico Correspondiente de esta Real Academia, Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Cataluña, Catedrático de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Barcelona, habló de *Papel actual y controversias de la radioterapia en patología benigna*.

—**14 de marzo:** Sesión científica en la que el Excmo. Sr. D. Honorio Romero Herrero, Director de la Real Sociedad Aragonesa de Amigos del País, habló de *Los valores de la Ilustración en la sociedad actual*, presentado por el Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda, Académico de Número.

—**21 de marzo:** Sesión científica en la que la Dra. D<sup>a</sup> Mónica Salazar González, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, habló de *La Medicina de Familia. Pasado, presente y futuro*, presentada por el Ilmo. Sr. D. Francisco José Gaudó Gaudó, Académico de Número.

—**11 de abril:** Sesión científica en la que el Prof. Dr. D. Vicente Ferreira González, Académico Correspondiente de esta Real Academia, Catedrático de Química Analítica de la Universidad de Zaragoza y director del Laboratorio de Análisis del Aroma y Enología (LAAE), habló de *Olores y Aromas: el lenguaje químico de la naturaleza*.

—**25 de abril:** Sesión de Recepción como Académico Correspondiente del Prof. Dr. D. Antonio Labad Alquézar, Catedrático Emérito de Psiquiatría de la Universidad Rovira i Virgili y Presidente de la Fundación Pedro Mata Terres de l'Ebre, en la que habló de *Origen y desarrollo de la Psicoterapia Institucional. ¿Qué representa en la Psiquiatría y en la sociedad actual?*. La laudatio corrió a cargo del Ilmo. Sr. D. José María Civeira Murillo, Académico de Número.

—**9 de mayo:** Sesión de Recepción como Académico Correspondiente del Prof. Dr. D. Alfonso Valencia Herrera, profesor Investigación ICREA y Director del Departamento de Ciencias de la Vida del Barcelona Supercomputing Center-Centro Nacional de Supercomputación, en la que habló de *El futuro por venir: genomas, inteligencia artificial y supercomputación*. La laudatio corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio, Presidente y Académico de Número.

—**16 de mayo:** Sesión de Recepción como Académica de Honor de la Excma. Sra. D<sup>a</sup> Brigitte Gicquel, quien habló de *La recherche de nouvelles stratégies anti-infectieuses contre la tuberculose, une odyssée entre les mondes de la génétique bactériennes et de l'immunologie*. La laudatio corrió a cargo del Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés, Académico de Número.

—**23 de mayo:** Sesión científica en la que el Dr. D. Francisco Naharro de Mora, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, habló de *La Medicina de Atención Primaria en España*, presentado por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado, Académico de Número.

—**6 de junio:** Sesión de Recepción como Académica Correspondiente de la Dra. D<sup>a</sup> Ana Isabel Cisneros Gimeno, Profesora Contratada Doctor del Departamento de Anatomía e Histología Humanas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, en la que habló de *Rafael Lorente de Nó, desde su Zaragoza natal*. La laudatio corrió a cargo del Ilmo. Sr. D. Arturo Vera Gil, Académico de Número.

—**13 de junio:** Sesión científica en la que el Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado, Académico de Número, habló de *Cuando «bierve la piel». El Eczema y su evolución conceptual.*

—**26 de septiembre:** Recepción como Académica Correspondiente de la Corporación de la Dra. D<sup>a</sup>. Irene Vallejo Moreu, Doctora en Filología Clásica por las Universidades de Zaragoza y Florencia, Premio Nacional de Ensayo, Premio Aragón, Medalla del Justicia de Aragón y Escritora, cuya conferencia tituló *La constelación del centauro soñador.* La laudatio corrió a cargo del Ilmo. Sr. D. Pedro Cia Gómez, Académico de Número.

—**3 de octubre:** Solemne Sesión Necrológica en memoria del Ilmo. Sr. D. Miguel Anderiz López, Académico de Número, en la que intervinieron los también Académicos el Ilmo. Sr. D. Alfredo Milazzo Estefanía, el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio y el Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero.

—**17 de octubre:** Sesión científica en la que el Ilmo. Sr. D. Héctor Vallés Varela, Académico de Número, habló de *La audición con el paso del tiempo.*

—**7 de noviembre:** Sesión científica en la que el Coronel Médico Ilmo. Sr. D. Pedro de la Iglesia Chamarro habló de *La Sanidad Militar en operaciones,* presentado por el Ilmo. Sr. D. Arturo Vera Gil, Académico de Número.

—**12 de noviembre:** Solemne Sesión de Apertura del Curso 2024-2025 de las Academias de Aragón en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza, organizada por la Real Academia de Medicina de Zaragoza, en la que intervino el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado, Académico de Número, cuyo discurso tituló *Neurociencia y neurotecnología,* siendo contestado por el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio, Presidente.

—**14 de noviembre:** Recepción como Académico Correspondiente de la Corporación del Dr. D. Amado Andrés Belmonte, Coordinador de Trasplantes del Hospital 12 de octubre de Madrid y Nefrólogo Jefe de la Unidad de Trasplante Renal, que habló de *Tratamiento de insuficiencia renal a través de trasplante renal en España. Situación actual y futuros retos.* La laudatio corrió a cargo del Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda, Académico de Número.

—**21 de noviembre:** Sesión científica en la que el Dr. D. Ignacio Ferreira González, Académico Correspondiente, Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona y Profesor Titular de la Universidad Autónoma de Barcelona, habló de *Cardiología Siglo XXI: del fonendoscopio a la inteligencia artificial.*

—**12 de diciembre:** Sesión de Clausura del curso 2024 en la que el Excmo. Sr. D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España, Catedrático de Anatomía Patológica y Consultor senior del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, habló de *Las complicidades del cáncer. Nuevas ideas y abordajes terapéuticos,* presentado por el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio, Presidente y Académico de Número..

## SESIONES PLENARIAS CELEBRADAS EN EL AÑO 2024

—**20 de junio:** Sesión Plenaria de Gobierno.

—**7 de noviembre:** Sesión Plenaria Extraordinaria en la que fue elegido Presidente de esta Real Academia por unanimidad el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio.

—**19 de diciembre:** Sesión Plenaria Extraordinaria en la que fue constituida la Junta Directiva de esta Academia.

—**19 de diciembre:** Sesión Plenaria de Gobierno.

## ACTOS RELEVANTES ACONTECIDOS EN EL AÑO 2024

Mencionaré solo algunos de los sesenta y nueve eventos en los que hubo representación de la Academia, normalmente a cargo del Sr. Presidente.

—**13 de enero:** Acto Solemne de Izado de la Bandera de España con motivo del Bicentenario de la Creación de la Policía Nacional.

—**16 de enero:** Solemne Sesión Inaugural del Curso Académico 2024 de la Real Academia Nacional de Medicina de España. Concesión del Premio a la Antigüedad Académica al Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado, Académico Correspondiente de nuestra Corporación.

—**10 de febrero:** Celebración de Santa Apolonia, patrona del Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de Aragón.

—**13 de febrero:** Inauguración del Curso Académico 2024 de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón».

—**20 de febrero:** Conmemoración del CXLII aniversario de la creación de la Academia General Militar celebrado en su sede.

—**27 de febrero:** Sesión Científica *El nuevo Código de Deontología 2022. Clasicismo y actualización al siglo XXI*, por la Excmo. Sra. D<sup>a</sup> María Castellano Arroyo, en la Real Academia Nacional de Medicina de España.

—**6 de marzo:** Conferencia de la Real Academia de Ciencias titulada *Inteligencia artificial hoy: cómo funciona y qué podemos hacer con ella*, por D. Luis Martín Moreno, en el Patio de la Infanta de Ibercaja.

—**13 de marzo:** IX Jornada científica de imagen médica de la Real Academia Nacional de Medicina de España, sobre *Tecnología disruptiva e innovación clínica. Cáncer de Próstata*, coordinada por los Profs. D. Luis Martí Bonmatí, D. José Luis Carreras Delgado y D. Javier Burgos Revilla.

—**21 marzo:** V Lección Cajal con la conferencia *Del diagnóstico microscópico a la patología digital, molecular y algorítmica*, por el Excmo. Sr. D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras, en el Paraninfo de la Universidad.

—**26 de marzo:** Festividad de la Universidad de Zaragoza en el Paraninfo de la Universidad.

—**16 de abril:** Toma de posesión como Académico del Excmo. Sr. D. Bernardo Hontanilla Calatayud en la Real Academia Nacional de Medicina de España. Le contestó el Académico Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado.

—**23 de abril:** Conferencia y presentación del libro *Un viaje hacia la Inmortalidad: lo que hemos aprendido del cáncer de cérvix*, por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio en la Real Academia Nacional de Medicina de España.

—**24 de abril:** Homenaje a los Académicos fallecidos de la Academia Aragonesa de Gastronomía en el Salón de Plenos de la DPZ.

—**13 de mayo:** Conmemoración del 180º Aniversario de la Fundación de la Guardia Civil.

—**17 de mayo:** Celebración del Día de la Enfermería en el Acuario de Zaragoza.

—**24 de mayo:** Imposición de birretes a quienes obtuvieron el grado de Doctor en el curso 2022-2023, en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza.

—**27 de mayo:** Entrega de certificados del *Premio Estudiante, Formación y Valores* del Consejo Social de la Universidad de Zaragoza.

—**30 de mayo:** Celebración de San Fernando, Patrón del Arma de Ingenieros en el Patio de Armas del Acuartelamiento Sangenís.

—**31 de mayo:** Celebración del Día del Colegiado del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Zaragoza 2024.

—**1 de junio:** Asistencia del Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo a la celebración del Acto Académico Oficial de despedida a la promoción 2018-2024 de la Facultad de Medicina en la Sala Mozart del Auditorio de Zaragoza.

—**6 de junio:** Acto de la Catedra Cajal. Ayudas a la investigación 2023 en la sede de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

—**10 de junio:** Inauguración de la exposición del *CL Aniversario del Batallón de Pontoneros y Antigüedad del Regimiento* en el Palacio de Capitanía.

—**18 de junio:** Conferencia sobre *Nuevos modelos predictores de supervivencia en niños con Neuroblastoma*, por el Excmo. Sr. D. Luis Martí Bonmatí, en la Real Academia Nacional de Medicina de España.

—**20 de junio:** homenaje del *Día de las Víctimas del Terrorismo de la Policía Nacional* en el Salón de Actos de Caixa Forum.

—**21 de junio:** Fiesta Colegial de Ntra. Sra. Del Perpetuo Socorro en el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Soria.

—**25 de junio:** Recepción como Académica Correspondiente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» de la Ilma. Sra. D<sup>a</sup> Carmen Palos Martín con el discurso titulado *De la botica a la Farmacia. Branding y Mercadotecnia de la Farmacia Ríos Hermanos*, en la sede el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.

—**27 de junio:** Celebración de Nuestra Señora de Perpetuo Socorro, Patrona del Cuerpo Militar de Sanidad, en el Hospital General de la Defensa en Zaragoza.

—**28 de junio:** Fiesta colegial en honor a la Virgen del Perpetuo Socorro y Acto conmemorativo del 125 Aniversario del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Teruel.

—**11 de julio:** Presentación del libro *Pasado, presente y futuro del Santuario de Misericordia*, escrito por el Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda en el Patio de la Infanta de Ibercaja.

—**6 de septiembre:** Día de la Profesión Médica en el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de La Rioja.

—**10 de septiembre:** Jornada de Inauguración de la Catedra ASISA-UNIZAR en el Aula Magna del Edificio Paraninfo.

—**17 de septiembre:** Apertura del curso de la Universidad San Jorge.

—**22 de septiembre:** A la conmemoración del día de la Patrona del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza y Día del Colegiado.

—**23 de septiembre:** A la Inauguración Nacional del Curso de las Universidades Españolas, en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza, bajo la presidencia de S.M. D. Felipe VI.

—**27 de septiembre:** Ingreso en la Orden al Mérito Policial, en la modalidad de Cruz con Distintivo Blanco, del Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio dentro de los Actos Institucionales del Día de la Policía, en el año del bicentenario de la creación de la Policía Nacional, celebrados en la Plaza del Pilar.

—**3 de octubre:** Celebración del día de la Patrona de la Guardia Civil en la Plaza del Pilar.

—**4 de octubre:** Actos conmemorativos del 50 aniversario de la creación de la Academia de Logística de Calatayud.

—**4 de octubre:** Acto del Día del Colegiado y de San Francisco de Asís, patrón del Colegio Oficial de Veterinarios.

—**18 de octubre:** Festividad de San Lucas, Patrón de la Facultad de Medicina.

—**4 de noviembre:** Inauguración de la exposición *Lorente de Nó. Desde su Zaragoza natal* en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza.

—**8 de noviembre:** Nombramiento Doctor Honoris Causa por la Universidad de Zaragoza de D. Amado Franco Lahoz en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza

—**27 de noviembre:** Entrega del premio de Investigación de la Academia de Ciencias 2024 en su sección de Químicas, que se le otorgó a D. Jesús del Barrio Lasheras, en la Sala de Grados de la Facultad de Ciencias de Zaragoza.

—**29 de noviembre:** Acto de Inauguración del XII Congreso Autonómico de SEMERGEN Aragón en el World Trade Center.

—**10 de diciembre:** Acto en la Base Aérea de Zaragoza en honor de Ntra. Sra. de Loreto, Patrona del Ejército del Aire y del Espacio.

—**10 de diciembre:** Gala Musical organizada con motivo del Bicentenario de la creación de la Policía Nacional en la sede social de Caja Rural de Aragón.

En total seis más que en 2023, lo que indica un mayor esfuerzo de la Academia por incrementar su presencia social.

### **PALABRAS FINALES**

El año pasado me despedía de ustedes así *...les felicito el recién nacido 2024, con la esperanza de que les depare lo mejor.* Ahora también les deseo lo mejor, pero restringido al ámbito personal, por prudencia y no parecer ingenuo, pues la fortuna ya nos ha mostrado sus peores intenciones. Pero he dicho la palabra «esperanza» y debo fundamentarla.

Los tiempos cambian tan deprisa que mi generación se siente atropellada por un futuro que nos ha dejado atrás en ámbitos como el tecnológico y el social. Por eso esperamos un ambiente más confortable en lo espiritual, lo intelectual y lo moral, aunque una larga vida nos hace escépticos y algunos recordamos que Ortega y Gasset advertía que no se progresa necesariamente hacia lo mejor. Ello no obsta para que pensáramos que nuestro legado era sociopolítico y, como les dije en 2019 y 2023: *...creímos haber conseguido que un «nosotros» fuera más importante que un “tú” y “yo” por separado.*

Parece que nuestros hijos recogieron la idea, adaptada a lo que les tocó vivir, tal vez sin comprender que era el fundamento de su vocación. Así lo demostraron durante la pandemia, como escribió en 2020 una geriatra, antigua alumna mía, en una revista de su especialidad, recogiendo la angustia de un paciente de este modo: *...por favor cuidense, les necesitamos*», mientras ella se lamentaba así: *...Perdemos compañeros que fallecen por hacer su trabajo sin la protección adecuada...* Todo ello se explica por un concepto del cumplimiento del deber que implica la necesidad de poner en riesgo la propia vida cuando hay que salvar la de los demás, concepto compartido por los miembros de las profesiones sanitarias y de las fuerzas armadas y del orden.

Recientemente hemos visto a miembros del Ejército, de la UME, de la Policía Nacional y de la Guardia Civil auxiliar a las víctimas de la dana y no nos ha sorprendido su generosidad y valentía, sin alardes, porque como reza el dicho: *el movimiento se demuestra andando.*

Y precisamente andando se veía llegar a los cooperantes a los sitios más dañados, día tras día, mayoritariamente jóvenes, de la siguiente generación, la



de nuestros nietos, de la que a veces decimos que han perdido los valores, sin pensar que nos referimos a los nuestros, los que nos sirvieron para adaptarnos a nuestro tiempo.

A este respecto les recordaré que en 2012, en mi Discurso de recepción en nuestra Academia, decía: *Tenemos que dejar paso a otra generación que aportará otras ideas. Sus reglas serán distintas y, al no resultarnos familiares, nos desconcertarán y nos disgustarán, pero ello no implicará que hayan de ser más despiadadas o inapropiadas que las nuestras.* A esto añadía: *...No dudo de que sabrán huir de la trivialidad del pensamiento ramplón que caracteriza a esta época de estupidez y hallarán el camino hacia una ética que supere las carencias de este tiempo. Así pues, los jóvenes guardan el secreto de las opciones de un futuro que ya no será el nuestro.*

Si piensan ustedes que esos jóvenes eran los que ayudaban a las víctimas de la dana, los mismos chicos y chicas que muchas veces, con una sonrisa amable, nos ceden el paso en las puertas y su asiento en el transporte público, o nos colocan los equipajes en trenes o aviones, comprenderán que les hemos transmitido lo esencial: queriéndoles mucho les enseñamos a querer.

Después de todo no hacemos otra cosa, generación tras generación, tanto creyentes como ateos, que cumplir aquel mandato de Jesucristo tan antiguo como actual: *Amaos los unos a los otros.*

Así pues: *Feliz año 2025.*

Gracias por su atención.

## RELACIONES INSTITUCIONALES

Mantenemos relaciones muy cordiales con el Instituto de España, con la Real Academia Nacional de Medicina de España, con el Ministerio de Educación y con todas las demás Reales Academias de Medicina de España.

También con todos los Organismos de nuestro ámbito territorial:

—Gobierno de Aragón.

—El Justicia de Aragón.

—Tribunal Superior de Justicia de Aragón, con su Presidente el Excmo. Sr. D. Manuel Bellido Aspas.

—Ayuntamiento de Zaragoza.

—Universidad de Zaragoza, con el Rector Magnífico Excmo. Sr. D. José Antonio Mayoral Murillo.

—Facultad de Medicina, con su Decano el Ilmo. Sr. D. Francisco J. Lanuza Giménez.

—Asimismo con los Ilustres Colegios de Médicos de Huesca, La Rioja, Navarra, Soria, Teruel y Zaragoza.

—Con las Reales Academias con sede en Zaragoza: la Real Academia de Nobles y Bellas Artes de San Luís, con su presidente el Excmo. Sr. D. Domingo Buesa Conde.

—Con la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales, con su presidente el Excmo. Sr. D. Antonio Elipe Sánchez.

—Con la Real Academia de Jurisprudencia y Legislación, con su presidente el Excmo. Sr. D. José Luís Merino Hernández.

—Con la Academia de Farmacia «Reino de Aragón», con su presidente el Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.

## CONCESIÓN DE PREMIOS

Fueron aprobados en la Sesión Plenaria de Gobierno de esta Real Academia del día 19 de diciembre de 2024 las siguientes propuestas de la Junta Directiva:

### **Premio Real Academia de Medicina de Zaragoza año 2024**

El Premio Real Academia de Medicina de Zaragoza Año 2024 al mejor trabajo de tema libre sobre Ciencias Médicas con el lema: «Tempus Fugit» y título *Retraso diagnóstico en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en la infancia*.

### **Premio Asisa-Montpellier 2024**

Se concedió el Premio Asisa 2024 al Médico Interno Residente procedente de la Facultad de Medicina de Zaragoza que ha obtenido la mejor puntuación definitiva en el examen de acceso (MIR) para iniciar su formación especializada a D. Andrés Ederra Galé.

### **Premio Analiza & Montpellier Laboratorio 2024**

Se concedió el Premio Analiza & Montpellier Laboratorio 2024 a la mejor Tesis Doctoral defendida en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza en el Curso Académico precedente titulada *Utilidad del marcador HE4 preoperatorio en el cáncer de endometrio* cuya autora es la Dra. D<sup>a</sup>. Andrea Espiau Romera

### **Premio Previsión Sanitaria Nacional año 2024**

El Premio Previsión Sanitaria Nacional (PSN) año 2024 al mejor trabajo presentado sobre: «La sensibilidad humanitaria del ejercicio médico» al proyecto presentado con el título *Promoción de la salud visual y de la cirugía de catarata en Thies, Senegal. XIV Expedición quirúrgica*, cuya autoría corresponde a la Fundación Rementería.

### **Premio Excmo. Sr. D. Rafael Gómez- Lus año 2024**

Se concedió el Premio Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus año 2024 al mejor trabajo nacional en el campo de la Microbiología, publicado en el año 2023, al titulado *El Código de Barras Cromosómico Dirigido Permite Asociaciones Directas entre Genotipo y Fenotipo para la Resistencia a Antibióticos en Mycobacterium abscessus*, publicado por Microbiology Spectrum, cuyo autor es Dr. D. Juan Calvet Seral

### **Premio CAI al mérito profesional año 2024**

Al médico que se ha distinguido por sus virtudes y labor en el ejercicio de sus funciones a lo largo de su vida profesional, ejercida dentro del ámbito territorial de la Real Academia de Medicina de Zaragoza (Huesca, La Rioja, Navarra, Soria, Teruel y Zaragoza).

Se concedió este premio *ex aequo* a los candidatos propuestos por el Pleno de La Junta Directiva del Colegio Oficial de Médicos de Huesca, Dra. Dña. M.<sup>a</sup> José Nasarre Jordán, por su brillante currículum asistencial y docente, y al Dr. D. Esteban Sanmartín Sánchez por su constante y generosa dedicación a la asistencia médica rural.



CONFERENCIA INAUGURAL

LAS BIOPELÍCULAS MICROBIANAS  
Y SU PAPEL EN PATOLOGÍA HUMANA

POR EL  
ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA  
ACADÉMICO DE NÚMERO



SUMARIO

Palabras de salutación y agradecimientos .....	41
Orígenes del conocimiento de las biopelículas microbianas (BPM) .....	41
Qué son las biopelículas microbianas (BPM) .....	42
Agregados microbianos no adheridos a superficies: también son biopelículas .....	43
Importancia de las biopelículas microbianas .....	44
Cómo se forman las biopelículas.....	45
Etapas de la formación de la biopelícula.....	45
Adhesión inespecífica o absorción	
Adherencia específica	
Crecimiento y acumulación	
Microcolonias y canales de agua	
La matriz extracelular (MEC)	
La naturaleza de los biomateriales	
Las características del huésped	
Comunicación celular (Quorum Sensing)	
Qué moléculas intervienen en la génesis del quorum sensing	
Desarrollo de diversidad estructural	
Reclutamiento polimicrobiano y cooperación genética	
Maduración y estabilización	
Liberación, dispersión y formación de una nueva biopelícula	
Mecanismos implicados en la dispersión	
Cómo es la vida en un biofilm .....	53
El ciclo vital.....	53
Resistencia a condiciones adversas.....	53
Interacciones simbióticas o competitivas .....	53
Qué diferencia a las bacterias planctónicas de las que forman biofilm .....	54
Forma de vida	
Localización	
Comportamiento y movilidad	
Respuestas a factores ambientales	
Ciclo de vida	

Cambios estructurales y metabólicos asociados a la formación del biofilm .....	55
Repercusiones dañinas de las biopelículas.....	56
Deterioro medioambiental y biopelículas.....	56
Origen y patogenia de procesos clínicos en los que participan bacterias formadoras de biofilms.....	57
Procesos patológicos en los que participan bacterias formadoras de biofilms .....	59
Infecciones en implantes médicos	
Infecciones bucales	
Infecciones respiratorias crónicas	
Infecciones de heridas crónicas	
Infecciones del tracto urinario	
Endocarditis infecciosa	
Infecciones en la mucosa intestinal	
Clones bacterianos específicos vinculados a la formación de biopelículas.....	60
El carácter polimicrobiano de la biopelícula acentúa la gravedad de las infecciones .....	61
Cómo contribuyen las biopelículas a la resistencia bacteriana a los antibióticos .....	61
Mecanismos que contribuyen a la resistencia antibiótica en las biopelículas.....	62
Barrera física	
Difusión limitada	
Resistencia adaptativa	
Resistencia pasiva	
Cambios en la expresión génica	
Naturaleza del biomaterial	
Variación genética	
Presencia de células durmientes o criptobióticas	
Persistencia	
Tolerancia	
Respuesta al estrés y mecanismos implicados	



Qué estrategias podemos oponer para combatir o eliminar las biopelículas .....	67
Agentes antimicrobianos	
Tratamientos físicos	
Superficies antimicrobianas y nuevos biomateriales	
Inhibidores de la formación de biopelículas	
Interferencia con la dispersión	
Enzimas disgregadores de la matriz extracelular	
Compuestos naturales bioactivos con propiedades antibiopelículas	
Nanopartículas antimicrobianas	
Compuestos que interfieren con la comunicación celular en las biopelículas	
Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a biopelículas.....	73
Obtención y procesamiento de la muestra adecuada .....	73
Diagnóstico microbiológico de infecciones polimicrobianas en biofilms.....	74
Ensayos de sensibilidad a antimicrobianos de bacterias que forman biopelículas .....	75
Ensayos de microdilución en placa	
Ensayos de viabilidad celular	
Microscopía	
Medición de biomasa y actividad metabólica	
Ensayos de dispersión de biopelículas	
Ensayos de quorum sensing (QS)	
Bibliografía .....	77



Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,  
Excmas e Ilmas Autoridades

Excmos e Ilmos Académicas y Académicos. Compañeros y amigos

Querida familia

Señoras y señores

Comparezco aquí a instancias de la Junta Directiva que, en cumplimiento de los Estatutos de las Reales Academias de Medicina y del Reglamento de Régimen Interior, “siguiendo el turno riguroso de antigüedad” me invitaron a redactar y presentar el discurso correspondiente a esta Solemne Sesión Inaugural del año 2025.

Quiero expresar en primer lugar mi gratitud hacia esta Ilustre Institución, de la que me honro en formar parte desde 2016, por la confianza y el cariño con que he sido acogido por los miembros de esta casa. Es un honor y una responsabilidad cumplir la tarea encomendada, que confío desarrollar con el suficiente acierto para conseguir de todos ustedes su benevolente atención, en un tema que siendo muy atractivo para quien les habla, espero sea, al menos interesante, para quienes lo van a escuchar.

El título elegido *Las biopelículas microbianas y su papel en patología humana* resume el objetivo de mi presentación, exponer la importancia que este mecanismo adaptativo de organización poblacional tiene sobre la capacidad patógena microbiana y su repercusión en el tratamiento de las infecciones en las que adquiere protagonismo.

### **Orígenes del conocimiento de las biopelículas microbianas (BPM)**

Gracias a las observaciones de Anton van Leeuwenhoek sabemos desde el siglo XVII de la existencia del mundo microbiano. Durante mucho tiempo solo reparamos en la existencia de los microorganismos en su forma aislada, planctónica, y así nos acostumbramos a estudiar las bacterias, a describirlas y clasificarlas según las características que tienen cuando se aíslan y se cultivan en el laboratorio, pero en la naturaleza se encuentran en ambientes complejos que han de colonizar para lograr su supervivencia y para ello exhiben un fenotipo distinto que guarda relación con su tasa de crecimiento y su expresión génica: las biopelículas.

Las primeras descripciones de estas estructuras se producen en los años 70 del siglo XX pues hubo que esperar la llegada del microscopio electrónico para examinar en detalle la biopelícula, con alta resolución, en comparación con la microscopía óptica. El empleo de microscopía electrónica de barrido y de transmisión permitió identificar biopelículas en filtros de una planta de

tratamiento de aguas residuales y permitió comprender que la morfología celular del biofilm es consecuencia de la agrupación de una variedad de microorganismos.

Del avance experimentado desde entonces y de la relevancia y actualidad que tienen las biopelículas microbianas es testimonio la concesión en 2023 del Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica a los estadounidenses Jeffrey Gordon, Everett Peter Greenberg y Bonnie Lynn Bassler, por sus contribuciones a nuevos enfoques que reconocen el papel imprescindible de las comunidades de microorganismos en la vida sobre la Tierra, incluyendo la de los seres humanos, y su relación con la salud.

Jeffrey Gordon ha sido pionero en el descubrimiento y comprensión del decisivo papel que desempeña el microbioma humano en el mantenimiento de la salud.

Peter Greenberg y Bonnie Bassler han desentrañado, según destacó el jurado, la existencia de mecanismos inéditos de comunicación entre bacterias, que emiten señales químicas que modulan su comportamiento colectivo, papel que resulta decisivo para la formación de las biocapas y se revela como una diana esencial sobre la que actuar para interferir en su génesis.

### **Qué son las biopelículas microbianas (BPM)**

Dependiendo del ambiente en que se encuentran, los microorganismos pueden expresar una serie de genes que sintetizan los materiales que posibilitan su adaptación al nuevo entorno.

Conseguir sobrevivir y colonizar ambientes naturales complejos exige de los microorganismos capacidad para colonizar sustratos sólidos de lo más diverso, albergar mecanismos específicos para su unión inicial a superficies, para desarrollar una estructura de ecosistema y comunidad, y para separarse del mismo. En definitiva, habilidad para formar lo que denominamos biopelículas microbianas.

Las biopelículas microbianas son comunidades de microorganismos, que pueden estar integradas por bacterias, hongos, algas y otros microorganismos, que se adhieren a una superficie, que puede ser un material inerte o tejidos vivos, y están incrustadas en una matriz de sustancias extracelulares producidas por ellos mismos. Estas sustancias extracelulares, conocidas también como matriz extracelular o matriz polimérica, están compuestas principalmente de polisacáridos, proteínas y otros compuestos orgánicos.

La capacidad de formar comunidades complejas constituye un mecanismo adaptativo que permite a las bacterias sobrevivir y colonizar con éxito entornos muy diferentes y a menudo muy hostiles, en los que no lograrían anidar de forma planctónica.

Sorprende la existencia de vida y crecimiento microbiano en ambientes y circunstancias tan inhóspitas que se antojan incapaces de soportar la vida. Sin embargo, hay bacterias extremófilas que prosperan en rocas ubicadas a varios kilómetros de profundidad, bajo cientos de metros de hielo en la Antártida; se encuentran bacterias en las calderas de volcanes en actividad, en el agua hirviendo de geiseres, en estanques con ácido sulfúrico o en el desierto de Atacama el lugar más cálido y seco de la Tierra, varios metros por debajo de los suelos desérticos más áridos, donde obtienen agua posiblemente a partir del yeso, lo que abre a la especulación la posibilidad de que exista vida microbiana en los desiertos de Marte, en los que también hay depósitos de yeso.

### **Agregados microbianos no adheridos a superficies: también son biopelículas**

Como ya hemos indicado, hoy sabemos que las bacterias pueden adoptar dos formas de vida en la naturaleza. En su forma planctónica aparecen como células individuales, independientes y flotantes. En la otra, las bacterias se organizan en agregados microbianos formando biopelículas.

Conviene señalar que los modelos más universalmente utilizados para describir la estructura de las biopelículas no reflejan toda la complejidad que pueden desarrollar estas estructuras cuando se desarrollan en entornos del mundo real, tanto industriales, como naturales o clínicos.

Las biopelículas suelen representarse con una estructura clásica en forma de hongo, que es característica de *Pseudomonas aeruginosa*, porque los estudios más numerosos y detallados se han realizado sobre esta especie. Sin embargo, parece evidente que no es así como se desarrollan todas las biopelículas, especialmente *in vivo*, en entornos naturales, donde las biopelículas pueden observarse también como agregados no adheridos a superficies.

El término biopelícula hace referencia a la formación de biomaterial en una superficie. Más recientemente, hemos admitido que hay bacterias agregadas, que aunque no están adheridas a superficies, también han de considerarse como biopelículas. Estos agregados bacterianos no asociados a superficies se observaron inicialmente en entornos medioambientales pero hoy también se reconoce su presencia en entornos clínicos.

Aunque se puede distinguir entre agregados bacterianos adheridos a superficies y no adheridos a superficies, hay evidencias de que comparten fenotipos similares. En ambos fenotipos, las bacterias crean microambientes que influyen en la comunidad y en el comportamiento microbiano de manera interdependiente y dinámica.

Estos hechos justifican que podamos definir los agregados bacterianos como biopelículas, independientemente de su unión a una superficie biótica

o abiótica, lo que ha llevado a algunos autores a considerar la agregación de bacterias como el núcleo central de las biopelículas bacterianas.

### **Importancia de las biopelículas microbianas**

La visión planctónica de las infecciones nos ha servido para explicar la mayoría de las infecciones agudas, que suelen ser monomicrobianas y protagonizadas por patógenos primarios. Este modelo resulta inadecuado para explorar y entender las infecciones de evolución crónica, que suelen ser polimicrobianas y con protagonistas más oportunistas en su capacidad patógena.

Estudios de metagenómica han demostrado que las bacterias formadoras de biofilm albergan numerosos mecanismos destinados a promover la diversidad. La inclusión en una misma comunidad de múltiples especies bacterianas y/o fúngicas proporciona numerosas ventajas: resistencia pasiva, cooperación metabólica, sistemas de quórum sensing, incremento del conjunto génico y mejores posibilidades para el intercambio y adquisición de material genético entre sus integrantes. En definitiva, numerosas sinergias que mejoran su capacidad competitiva.

La capacidad de formar biopelícula no es sólo un rasgo común de varios microorganismos, sino que también ha sido reconocida como el modo dominante de crecimiento bacteriano en la naturaleza.

El desarrollo de biopelículas se relaciona con graves problemas de salud ligados a la producción de infecciones graves y de evolución lenta. Así, intervienen de modo decisivo en la formación de la placa dental, pueden contribuir a la colonización tanto de tejidos vivos como de los más diversos materiales que integran biodispositivos implantables o removibles e, incluso, influyen en la resistencia a los antimicrobianos. Su predominio en el campo de la patología clínica se ve corroborado en diferentes informes publicados por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) que indican que en torno al 65% de todas las infecciones microbianas y hasta el 80% de las infecciones crónicas están relacionadas con la formación de biofilms. La repercusión de estas infecciones sobre la salud es muy relevante en términos de morbimortalidad, costes asociados a cuidados sanitarios, e incluso, contribuyen a la aparición y diseminación de resistencia a antimicrobianos, especialmente en el entorno hospitalario.

La formación de biopelículas puede tener importantes implicaciones en otros ámbitos muy diversos, ya que su presencia en la naturaleza, en ambientes terrestres o acuáticos, es muy abundante. Se encuentran en los fondos marinos, en las piedras de los lechos de los ríos, en la tierra o en la superficie de las plantas. También son comunes en entornos industriales, en los depósitos y conducciones de agua, por lo que pueden afectar a la calidad del agua, la eficiencia de los intercambiadores de calor, la corrosión de superficies, la contaminación de alimentos, etc...

Además de tener consecuencias indeseables o perniciosas, la formación de biopelículas puede ser beneficiosa en algunos casos, como en la depuración de aguas residuales o en la promoción de la salubridad del suelo.

Su amplia distribución en la naturaleza, en los más variados hábitats, explica el interés que despierta el estudio de las biopelículas microbianas en campos muy diversos: microbiología, biotecnología, medicina, ingeniería ambiental y otras disciplinas relacionadas, que intentan comprender mejor su naturaleza y repercusiones a fin de desarrollar estrategias de control y modificación que puedan repercutir en diferentes ámbitos sanitarios y tecnológicos, tanto favorables como perniciosos.

### **Cómo se forman las biopelículas**

La formación de biopelículas es un proceso de desarrollo que se inicia cuando los organismos planctónicos de vida libre se agregan y/o hacen la transición a un estilo de vida asociado a la colonización de superficies. El ciclo se completa cuando las células escapan de la estructura de la biopelícula, en un proceso conocido como dispersión, para regresar al modo de crecimiento unicelular. Se trata, por tanto, de un proceso complejo en el que interactúan muchos factores, entre ellos la temperatura, la humedad, la disponibilidad de nutrientes y la presencia de sustancias químicas específicas.

Este proceso de desarrollo ha sido descrito como un proceso secuencial y altamente regulado, que involucra varias etapas fenotípicamente distintas. Además, en cada etapa del desarrollo de la biopelícula se producen patrones exclusivos y característicos de producción de proteínas y expresión génica.

Las características clave relacionadas con el modo de crecimiento sésil incluyen la pérdida de expresión del gen que rige la síntesis de los flagelos, la producción de componentes que forman parte de la matriz de la biopelícula, la inducción de mecanismos de resistencia a los antibióticos, incluidas bombas de flujo que se activan incluso cuando las biopelículas se cultivan en ausencia de antibióticos, acompañado de una mayor producción de determinantes de patogenicidad con el consiguiente incremento de la virulencia.

Como resultado, las células de la biopelícula muestran características y comportamientos distintos de sus contrapartes planctónicas, con rasgos distintivos que incluyen mayor resistencia a las defensas del sistema inmune del huésped y mayor tolerancia al estrés, incluida la restricción de nutrientes, la deshidratación y los antimicrobianos.

### **Etapas de la formación de la biopelícula**

Las biocapas se desarrollan en diferentes etapas, que se suceden en un orden establecido.

### **Adhesión inespecífica o absorción**

El primer paso en la colonización de cualquier superficie es la adherencia, que inicialmente depende de la naturaleza del biomaterial. El contacto inicial entre la bacteria y la superficie está mediado por fenómenos de naturaleza físico-química, como las fuerzas de Van der Waals, las interacciones electrostáticas y las hidrofóbicas.

Muchas bacterias tienen en su superficie componentes de naturaleza hidrofóbica. Si la superficie a colonizar también es hidrofóbica, como sucede con muchos biomateriales, cuando se acercan los microorganismos, en un medio acuoso, tienden a adherirse expulsando las moléculas de agua que haya entre ellos. Los microorganismos se adhieren más probablemente a superficies hidrofóbicas y no polares como el teflón y otros plásticos, que a superficies hidrofílicas y polares como metales y vidrio.

### **Adherencia específica**

Si la asociación entre la bacteria y su sustrato persiste el tiempo necesario, que pueden ser apenas unos segundos, intervienen otras estructuras que transforman la adhesión inicial, que es inespecífica y reversible, en un proceso más específico, mediado por sistemas adhesina-receptor, que fijan al microorganismo de manera permanente e irreversible a la superficie. Como receptores pueden actuar diferentes proteínas y glucoproteínas plasmáticas y tisulares, como fibronectina, fibrinógeno, fibrina, colágeno, elastina y otros.

### **Crecimiento y acumulación**

Una vez adheridos, se produce una fase de crecimiento y acumulación que les permite colonizar la superficie del material, vivo o abiótico, y formar una biocapa produciendo grandes cantidades de polímeros extracelulares de moléculas largas y ramificadas que forman una madeja o maraña de estructura tridimensional con la que recubren y engloban a las células microbianas para mantenerlas unidas y protegerlas del medio circundante.

Se forman así microcolonias en la biopelícula que generalmente constan de muchos tipos de microcomunidades que se coordinan entre sí en múltiples aspectos. Esta coordinación juega un papel crucial en el intercambio de sustratos, la distribución de importantes productos metabólicos y la excreción de catabolitos finales. Por ejemplo, durante la digestión anaeróbica, cuando la materia orgánica compleja se convierte en amoníaco y anhídrido carbónico, se requiere la participación de al menos tres tipos de poblaciones bacterianas: (1) primero intervienen bacterias fermentativas que producen ácido y alcohol a partir del catabolismo de compuestos orgánicos complejos, (2) a continuación actúan bacterias acetogénicas que consumen los sustratos anteriores para generar acetato como catabolito, (3) y por último, las bacterias metanógenas obtienen energía al convertir el acetato, el dióxido de carbono y el hidrógeno en metano.



El biofilm proporciona un entorno idóneo para el desarrollo de asociaciones sintróficas, es decir, relaciones entre dos o más bacterias metabólicamente diferentes que dependen y cooperan entre sí para utilizar determinados sustratos con fines energéticos.

### **Microcolonias y canales de agua**

Las biopelículas tienen como unidad estructural básica las microcolonias, separadas unas de otras por vacíos intersticiales llenos de agua, llamados canales de agua, que actúan como un sistema circulatorio que usan para distribuir nutrientes y eliminar productos de desecho que generan las comunidades microbianas imbuidas en el biofilm. Así, junto a microcolonias compactas se ordenan zonas más laxas que permiten el flujo de oxígeno, nutrientes, solutos, enzimas, mensajeros y la excreción de catabolitos.

Esta disposición se produce tanto en los biofilms mixtos como en los formados por una sola especie. La proximidad entre sus células crea un ambiente idóneo para generar un entorno que permite el acceso a los nutrientes, facilita el intercambio de genes y promueve la comunicación intercelular o quorum sensing.

### **La matriz extracelular (MEC)**

La matriz extracelular producida se conoce también como slime, limo o sustancia mucoide y actúa como una especie de argamasa que mantiene unidas a las células en la biopelícula.

Entre el 5% y el 35% del volumen de la biopelícula está constituido por microorganismos, mientras que el volumen restante es matriz extracelular. Por lo general, la matriz de exopolisacáridos tiene un espesor de entre 0,2 y 1,0  $\mu\text{m}$ ; sin embargo, el tamaño de la biopelícula oscila entre 10 y 30 nm.

La matriz extracelular tiene una composición compleja que consta principalmente de polisacáridos, proteínas, ADN extracelular, proteínas amiloidogénicas y otros componentes orgánicos. No obstante, la mayoría de los exopolímeros que la integran contiene azúcares, como glucosa, galactosa, manosa, fructosa, ramnosa, N- acetilglucosamina y otros. Por ejemplo, en *Staphylococcus epidermidis* se distinguen 2 fracciones polisacáridas, denominadas PIA I y II, cuya expresión está controlada por el gen *ica*. Las cepas que expresan el gen *ica* tienen de 3 a 10 veces más capacidad para formar biocapas en superficies plásticas.

### **La naturaleza de los biomateriales**

Desempeña un papel importante en la génesis inicial del biofilm, de modo que la adherencia varía mucho según sus características. Sabemos que algunas bacterias son capaces de usar componentes del material al que se unen para su nutrición y multiplicación en ausencia de otra fuente de energía, mientras que para otras bacterias, estos mismos componentes pueden ser muy tóxicos.

También la actividad fagocítica y bactericida de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y el complemento se ven afectados por el tipo de biomaterial. Algunos plásticos inducen la activación del complemento por la vía alternativa, que a su vez, activa de modo inespecífico a los PMN, que también se activan por su contacto con el biomaterial. Como consecuencia de estos procesos, los leucocitos pueden agotarse funcionalmente y entrar en una fase refractaria, de modo que son incapaces de activarse ante otros estímulos, como la presencia de microorganismos.

### **Las características del huésped**

La mayoría de las biopelículas que asientan en organismos vivos están sujetas a una fuerte selección determinada por características propias del huésped en el que se desarrollan.

En el intestino, humano o animal, la diversidad de las biopelículas que podemos observar está mediatizada por compuestos excretados por las células del epitelio intestinal.

Sucede lo mismo en otras biopelículas asociadas al huésped, como las que se forman en las raíces de las plantas que son moldeadas por exudados de las propias plantas que atraen a bacterias promotoras del crecimiento o captadoras de nutrientes. También se observa en biopelículas formadas en algas que seleccionan específicamente un conjunto central estable de genes funcionales.

### **Comunicación celular (Quorum Sensing)**

El término quorum sensing fue utilizado por primera vez por Greenberg en un artículo publicado en 1994. Podemos definir el QS (Quorum Sensing) como un sistema de comunicación intercelular, que a modo de lenguaje, utilizan algunas bacterias para coordinar el comportamiento colectivo de la población en función de la densidad celular, con el fin de modular diferentes procesos, entre ellos, la formación de biocapas, la síntesis de factores de virulencia y otras respuestas coordinadas.

Cada especie bacteriana tiene una molécula propia, que podríamos asimilar a un idioma propio, que secretan y que reconocen solo las bacterias de su especie. De esta manera saben cuándo hay otras iguales alrededor y, al acumularse, tienden a formar una comunidad suficientemente grande para activar la expresión de algunos genes: lo que sería el quórum necesario.

Los microorganismos de la biopelícula se comunican entre sí a través de moléculas señaladoras específicas, que actúan como autoinductores, y se unen a receptores intracelulares que, a su vez, actúan como factores de transcripción. Cuando la colonia bacteriana se multiplica, produce constantemente una señal indicadora que va aumentando en su entorno, lo que permite a las bacterias apreciar (“sentir”) la densidad de población existente y actuar en consecuencia.

Una vez que las moléculas señaladoras alcanzan una concentración umbral crítica (quórum), se unen al receptor y provocan su activación, lo que se traduce en la modificación de la transcripción de un cierto número de genes (regulón QS) que pueden activarse o desactivarse. Es en esta etapa, que llamamos de maduración, cuando se expresan ciertos productos genéticos importantes para la formación del exopolisacárido.

En síntesis, el sistema de respuesta QS permite a las bacterias coordinar sus actividades y regular la expresión génica en respuesta a la densidad celular, en un comportamiento que es específico del biofilm, e influye en la unión y el despegamiento de las células de la biopelícula, la expresión de factores de virulencia y otros comportamientos colectivos. Este proceso desempeña un papel fundamental en la adaptación de las bacterias a su entorno y en su capacidad para responder de manera eficiente a cambios en las condiciones ambientales.

### **Qué moléculas intervienen en la génesis del quorum sensing**

Los dos tipos más conocidos de moléculas señaladoras son:

**N-acil homoserina lactona (AHL):** Interviene en el sistema de quorum sensing más comúnmente encontrado en bacterias gramnegativas. Las bacterias que utilizan este sistema QS producen y detectan moléculas de AHL. Cuando la densidad celular alcanza un nivel suficientemente alto, las moléculas autoinductoras se acumulan y activan la expresión de genes específicos.

**Péptidos autoinductores:** El sistema de QS más común en bacterias grampositivas, en lugar de moléculas de AHL, utiliza péptidos como moléculas señaladoras. Los péptidos son secretados y, a medida que la densidad celular aumenta, se acumulan en el entorno. Cuando la concentración de péptidos alcanza un umbral, se activan respuestas específicas.

Las especies capaces de formar biofilms poseen moléculas de quórum sensing especie-específicas capaces de dirigir la organización de biopelículas monoclonales. En el caso de los biofilms polimicrobianos, algunas moléculas de quórum sensing actuarían regulando vías en múltiples especies que son necesarias para la cooperación de las especies bacterianas individuales dentro de la comunidad.

La molécula de señalización intercelular autoinductor-2 (AI-2) es una pequeña molécula de quórum sensing que contiene boro y puede ser reconocida por muchas especies distintas, incluyendo bacterias gram-positivas, gram-negativas y anaerobios. Su presencia se ha constatado en biofilms formados en heridas y en los de otras infecciones crónicas.

De modo similar, se ha demostrado que las bacterias responden a algunas moléculas propias del huésped, como la adrenalina, y algunas evidencias sugieren que hay señales de reconocimiento bidireccional entre reinos diferentes. De modo que microorganismos involucrados en infecciones protagonizadas

por biopelículas poseerían capacidad para reconocer (sentir) y responder a sus vecinos y a su huésped por medio de múltiples vías de quórum sensing.

### **Desarrollo de diversidad estructural**

Formada la matriz de exopolisacáridos, se puede producir un atrapamiento de partículas de diferentes materiales, con lo que aumenta el volumen y la variedad del hábitat del biofilm. Así la biopelícula en crecimiento puede servir entonces como foco o sustrato para la unión y la multiplicación de otros organismos, aumentando la diversidad biológica de la comunidad.

La diversidad y el equilibrio que se mantiene entre los integrantes de biopelículas complejas influyen en su formación y desarrollo. Esta apreciación tiene sustento en algunas observaciones, así se ha comprobado como en una biopelícula mixta compuesta por cuatro especies bacterianas del suelo, la eliminación de un miembro de la biopelícula cambió completamente la morfología de la biocapa, la organización estructural de las especies que la integraban y su abundancia relativa, incluso cuando la especie eliminada inicialmente era poco abundante e intrínsecamente débil en su capacidad de formación de biopelículas.

La diversidad estructural también puede proporcionar nichos específicos para diferentes tipos de microorganismos dentro del mismo biofilm, facilitando la diversidad y la cooperación de sus integrantes. Con el tiempo, la biopelícula puede desarrollar una estructura compleja, diversa y bien organizada, con canales y espacios que, como se ha señalado, permiten la circulación de líquidos y nutrientes dentro de la biopelícula.

### **Reclutamiento polimicrobiano y cooperación genética**

Las bacterias formadoras de biofilm ponen en marcha mecanismos moleculares destinados a reclutar a otras bacterias. Parece que las biopelículas intentan activamente hacerse polimicrobianas con el fin de mejorar su supervivencia. Hay una corriente de opinión que considera a los biofilms como sistemas que ejercen una regulación global sobre un conjunto de genes proporcionados por las diversas especies que los constituyen.

En este modelo, el biofilm ejercería un control centralizado sobre los miembros individuales que lo forman para que ejecuten las actividades necesarias para la supervivencia de la colonia. Así, los biofilms regularían la expresión de los genes que permiten su desarrollo y supervivencia, combinando sus recursos genéticos globales para satisfacer sus requerimientos, de modo que cada integrante individual del biofilm no necesita poseer todos los genes precisos para cumplir con cada una de las funciones que precisa el conjunto.

En resumen, el biofilm sería una entidad única que posee múltiples recursos o fuentes de genes que le permiten adaptarse y superar mejor las circunstancias

adversas que pueda enfrentar. Podríamos decir que cuanto mayor es la diversidad más grande es el conjunto de genes y más fuerte es el biofilm en términos de supervivencia.

### **Maduración y estabilización**

La biopelícula evoluciona para alcanzar un estado de madurez y estabilidad. Además de integrar diferentes comunidades microbianas, según donde se formen, pueden incluir partículas de la corrosión, cristales minerales, arcilla, materiales orgánicos, células sanguíneas, células muertas...

Las biopelículas son heterogéneas, de modo que las bacterias que residen en diferentes lugares dentro de la estructura de la biopelícula experimentan diferencias importantes en la concentración de recursos disponibles, nutrientes, oxígeno y productos de desecho, como los ácidos producidos por la fermentación en zonas sin oxígeno, así como de metabolitos y moléculas de señalización extracelular.

Algunos modelos que reproducen biopelículas polimicrobianas *in vivo* han arrojado luz sobre el papel que desempeñan la hipoxia, el pH o las interacciones entre especies. La forma más habitual de agotamiento de los nutrientes disponibles dentro del biofilm es el desarrollo de zonas anóxicas en su región central. Todo ello tiene repercusión en la modulación de las tasas metabólicas, la latencia, las respuestas al estrés y las tasas de mutación.

Una vez alcanzado un punto apropiado de madurez y equilibrio, las células pueden liberarse de la biopelícula para colonizar nuevas áreas o pueden permanecer en la biocapa, continuando el ciclo de crecimiento y formación.

### **Liberación, dispersión y formación de una nueva biopelícula**

El ciclo de vida de las biopelículas se completa cuando las biopelículas se dispersan. Tras alcanzar la fase madura, de homeostasis, se produce la liberación de algunas células que integran el biofilm para despegarse, pasando de su forma sésil a móvil, para migrar, originando luego una nueva biopelícula.

En esta fase, las bacterias regulan positivamente la expresión de proteínas necesarias para la formación de flagelos, que permiten que las bacterias se muevan. Esta etapa se caracteriza porque las células evacúan las porciones interiores de las agrupaciones celulares, formando espacios vacíos. Así durante la dispersión, el interior de la biopelícula se vuelve fluido y las células situadas dentro de esta zona comienzan a mostrar signos de agitación y movimiento. Posteriormente, las células salen de la biopelícula a través de una ruptura en la pared de la microcolonia por la que las células escapan y entran al líquido en masa como bacterias individuales. Esto deja en la biopelícula huecos centrales. Si la respuesta de dispersión es extensa, la estructura de la biopelícula puede erosionarse todavía más.

Estudios recientes describen la formación de agregados que exhiben características similares a biopelículas, pero no ligados a superficies de adhesión. Según observaciones *in vivo*, estos agregados pueden adherirse a superficies o dispersarse. Sin embargo, no está claro si la formación de estos agregados requiere las mismas vías que intervienen en la formación de las biopelículas y en los eventos de su dispersión.

### **Mecanismos implicados en la dispersión**

Las bacterias de algunas especies dejan de producir polisacárido extracelular y se dispersan directamente en el medio circundante, si bien, el estrés mecánico también puede estar involucrado en este proceso.

En *Staphylococcus aureus* se ha descrito un mecanismo de variación de fase causada por la inserción reversible de una secuencia de inserción (IS256) en el interior del operon (*icaADBC*) del gen responsable de la síntesis del exopolisacárido del biofilm. La inserción es aleatoria y ocurre con una frecuencia aproximada de  $1 \times 10^{-4}$ , dando lugar a bacterias que no pueden formar la matriz extracelular (MEC). Este fenómeno permite mantener un pequeño porcentaje de la población que es incapaz de formar exopolisacárido y que puede escapar del biofilm. Como la inserción de las IS es un proceso reversible, el salto de la IS desde el operón *ica* provoca una nueva variación de fase.

También se ha descrito en *Staphylococcus aureus* la formación de variantes deficientes en la formación de biopelículas por la eliminación de una isla de patogenicidad que contiene genes esenciales para la formación del biofilm.

En algunos casos, durante el proceso de desprendimiento, las comunidades microbianas que integran la biopelícula pueden producir diferentes enzimas sacarolíticas que ayudan a liberar células que alcancen nuevas áreas donde colonizar. En *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se ha encontrado una molécula con actividad enzimática, llamada dispersina, que degrada específicamente el exopolisacárido de la matriz del biofilm.

La presencia de enzimas similares, conocidas como endogluconasas, codificadas por distintos genomas, sugiere que la degradación regulada del exopolisacárido puede ser un mecanismo controlado de liberación de bacterias del biofilm. Por ejemplo, *Escherichia coli* produce N-acetil-heparosano-liasa, *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas fluorescens* producen alginato-liasa y *Streptococcus equi* produce hialuronidasa, enzimas que lisan la matriz de exopolisacáridos y promueven su posterior desprendimiento.

Sin duda, el desprendimiento y liberación de células microbianas y su transferencia a un nuevo sitio son procesos que ayudan decisivamente a la propagación a distancia de nuevos focos de infección.

## **Cómo es la vida en un biofilm**

La vida en un biofilm es dinámica y compleja, muy diferente de la vida que llevan los microorganismos en estado planctónico, cuando se hallan libres, en suspensión. Como hemos señalado, un biofilm es una comunidad microbiana compleja y bien organizada, adherida a una superficie que proporciona un entorno único y altamente estructurado para la vida microbiana.

## **El ciclo vital**

En los biofilms se produce un ciclo de vida dinámico que incluye la adhesión inicial, la formación de la matriz extracelular, el crecimiento, la maduración, y eventualmente la dispersión de células para colonizar nuevos lugares.

Este ciclo puede ser influenciado por factores ambientales y señales químicas. De hecho, la propia arquitectura de la biopelícula puede variar dependiendo de las condiciones de crecimiento y el medio de crecimiento, lo que demuestra la notable capacidad de las biopelículas para adaptarse a las condiciones en las que crecen.

## **Resistencia a condiciones adversas**

Los microorganismos integrados en un biofilm a menudo muestran mayor resistencia a condiciones ambientales adversas, incluyendo la acción nociva de los agentes físicos y químicos, en comparación con sus congéneres que viven en suspensión. La matriz extracelular y la estructura del biofilm pueden proteger a las células de la desecación, variaciones de pH y osmolaridad, compuestos tóxicos, radiación ultravioleta, bloquean el acceso de los antibióticos y las células inmunes del huésped y limitan la repercusión de otros factores estresantes.

## **Interacciones simbióticas o competitivas**

La proximidad física de diferentes especies microbianas incluidas en un biofilm está en el origen de interacciones, que pueden ser simbióticas o competitivas. De modo que pueden compartir recursos, cooperar en funciones metabólicas, o también, competir por nutrientes y espacio.

La retención de enzimas en la matriz de la biopelícula puede mejorar la eficiencia y la diversidad que caracteriza el proceso de descomposición de la materia orgánica. La formación de biopelículas en las raíces de las plantas y en los micelios fúngicos puede facilitar la adquisición y el transporte de nutrientes, pero también hay biopelículas patógenas que se forman en las plantas y que causan procesos patológicos graves.

La nutrición cruzada a través de metabolitos bacterianos entre especies genéticamente diferentes está bien establecida y la cooperación metabólica se ha

identificado en numerosos modelos polimicrobianos. Por ejemplo, *Streptococcus gordonii* produce peróxido que puede inducir en *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* la producción de un factor que reduce la capacidad del huésped para destruirlo por medio de la lisis mediada por el complemento y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* puede usar el ácido láctico originado por el metabolismo de los estreptococos para aumentar su virulencia.

La capacidad de los biofilms para crear un ambiente anóxico que permite el crecimiento anaeróbico parece ser un factor que incrementa la gravedad de las infecciones asociadas. Al entorno del biofilm se liberan productos de desecho que surgen del catabolismo microbiano. Muchos de estos catabolitos, como amoníaco, ácido láctico o dióxido de carbono, ejercen una influencia significativa sobre los microorganismos del entorno. Por ejemplo, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia* generan amonio que eleva el pH y lo hace adecuado para el crecimiento de *Porphyromonas gingivalis*. Por otra parte, *Fusobacterium nucleatum* incrementa la concentración de dióxido de carbono contribuyendo a aumentar la virulencia de *Porphyromonas gingivalis*. También se ha evidenciado que algunos productos de desecho de *Pseudomonas aeruginosa* pueden proteger a *Staphylococcus aureus* de la acción de algunos aminoglucósidos.

### **Qué diferencia a las bacterias planctónicas de las que forman biofilm**

Las bacterias planctónicas y las que forman biofilms protagonizan dos modos de vida microbiana distintos que se diferencian sobre todo en su ubicación y comportamiento. La capacidad de las bacterias para adoptar estos diferentes modos de vida es esencial para su supervivencia y contribuye a su adaptabilidad a una variedad de entornos cambiantes que arrojan retos distintos para su supervivencia. A continuación, señalaremos algunas diferencias clave:

#### **Forma de vida**

Las bacterias planctónicas son microorganismos que flotan y se mueven libremente en un medio acuoso. No están adheridos a superficies y se desplazan con corrientes o movimientos del agua. Pueden existir de manera individual o en grupos dispersos.

Las bacterias que forman biofilm se adhieren a superficies y secretan una matriz extracelular que las mantiene unidas formando comunidades estructuradas. A diferencia de las bacterias planctónicas, las que forman biofilm están inmovilizadas en la superficie que colonizan.

#### **Localización**

Las bacterias planctónicas pueden encontrarse en ríos, lagos, océanos u otros entornos acuosos donde se mueven con el flujo del agua.



Las bacterias que forman biofilm se encuentran en superficies sólidas, como rocas, tuberías, dispositivos médicos, tejidos vivos, etc... También pueden formar biofilms en zonas de interfase líquido-aire y líquido-sólido.

### **Comportamiento y movilidad**

Las bacterias planctónicas tienen una mayor movilidad y pueden desplazarse activamente en el agua utilizando flagelos u otros mecanismos de locomoción.

Las bacterias que forman biopelículas, una vez adheridas a una superficie, tienden a ser menos móviles. La matriz extracelular puede actuar como un “pegamento” que las mantiene en su lugar.

### **Respuestas a factores ambientales**

Las bacterias planctónicas responden rápidamente a cambios en la composición química del agua o a diferentes factores ambientales, ya que pueden moverse libremente para buscar condiciones más favorables.

Las bacterias que forman un biofilm muestran mayor resistencia a numerosos factores estresantes, como presencia de antibióticos o cambios en la disponibilidad de nutrientes, debido a la protección proporcionada por la matriz extracelular.

### **Ciclo de vida**

Las bacterias planctónicas no tienen un ciclo de vida específico relacionado con la formación y disolución de estructuras adheridas a superficies.

Las bacterias que forman biofilm desarrollan un ciclo vital que implica la adhesión a la superficie, la formación de la matriz extracelular, el crecimiento y la maduración, y eventualmente la dispersión para colonizar nuevos lugares.

### **Cambios estructurales y metabólicos asociados a la formación del biofilm**

La formación de biopelículas es un proceso de desarrollo regulado biológicamente.

Los microorganismos experimentan cambios profundos durante su transición de organismos planctónicos a células que forman parte de una comunidad compleja adherida a una superficie. Por tanto, no es sorprendente que la transición del modo de crecimiento planctónico al modo de crecimiento en biopelícula sea un proceso de desarrollo complejo y altamente regulado. Al menos en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, los estudios indican que durante la formación del biofilm, las bacterias muestran múltiples fenotipos con características fisiológicas distintas, incluyendo cambios estructurales y metabólicos, que pueden correlacionarse con distintas etapas del desarrollo de la biopelícula. De modo que cada etapa del desarrollo de la biopelícula se corresponde con patrones únicos de producción de proteínas y expresión génica.

Así, cuando se produce la unión irreversible de las células a la superficie de adhesión, se inicia una cascada de cambios que incluyen el cese de la motilidad mediada por flagelos, la activación de diferentes genes implicados en la biosíntesis de componentes necesarios como el lipopolisacárido, el alginato que forma parte del exopolisacárido, el polímero de matriz Psl, así como algunos genes relacionados con la resistencia a los antibióticos, incluidos los que producen la  $\beta$ -lactamasa cromosómica. Estos hallazgos sugieren que los cambios para crecer formando biocapa no sólo coinciden con la producción de componentes de la matriz, que permiten a las células cementarse más firmemente a la superficie, sino también con la tolerancia antimicrobiana de las biopelículas, que es una característica distintiva de los biofilms.

Una vez adheridas, las células crecen hasta convertirse en una forma madura multicelular más compleja con microcolonias diferenciadas que se intercalan con canales llenos de líquido. Esta arquitectura se desarrolla guiada por pequeñas moléculas mensajeras, como la acil-homoserina-lactona (AHL) que se utilizan para la comunicación bacteriana, ramnolípidos y proteínas reguladoras.

A medida que la biopelícula desarrolla una estructura tridimensional, las células que la forman se ven inmersas en un microambiente en constante cambio. Las bacterias residentes cerca de la base se distancian progresivamente de la interfaz líquida y de las fuentes de energía y nutrientes. Los cambios, impulsados por el hacinamiento celular, los gradientes químicos y la competencia por los nutrientes, inducen la estratificación en el seno de la biopelícula y la creación de subpoblaciones. Se ha observado que las células residentes de la biopelícula expresan genes relacionados con la falta de oxígeno, el estrés general y las condiciones de fase estacionaria, el estrés por nutrientes y el crecimiento lento.

Por último, las células pueden abandonar la estructura de la biopelícula y regresar al modo de crecimiento planctónico mediante un proceso activo, denominado dispersión, en el que las células sésiles de la biopelícula, envueltas en matriz, escapan de la biocapa, dejando zonas erosionadas y huecos centrales. La dispersión conduce a la diseminación bacteriana y la colonización de nuevas ubicaciones.

### **Repercusiones dañinas de las biopelículas. Deterioro medioambiental y biopelículas**

Algunos sistemas industriales en los que se forman biofilms son tan grandes y complejos que es probable que todas las etapas de adhesión, crecimiento y dispersión ocurran simultáneamente en varios puntos del sistema. La descripción clara de cómo se forma la biopelícula en un modelo de laboratorio relativamente simple y rico en medios de cultivo no necesariamente refleja la complejidad de la biopelícula en muchos sistemas industriales o ambientales, en los que las características de la superficie, como las incrustaciones o la

corrosión, las propiedades químicas del fluido disponible y su dinámica, influirán en cómo se adhiere, crece y se desprende la biopelícula.

La incrustación biológica producida por biopelículas microbianas está asociada con el deterioro de materiales e interviene en la corrosión, la pérdida de eficiencia de transferencia de calor y la obstrucción mecánica en los sistemas de transporte de fluidos.

La bioincrustación marina está asociada con un aumento de más del 30% en el consumo de combustible por parte de los grandes buques marítimos para superar la resistencia al desplazamiento impuesta por los organismos incrustantes en los cascos de los barcos. También afecta a las tuberías de los campos petrolíferos, causa la obstrucción de tuberías de distribución de agua, la reducción de la transferencia de calor en las torres de enfriamiento y la contaminación de las líneas de fabricación, que da como resultado la contaminación del producto generado. En todos estos casos, el sistema industrial no es estéril, ni necesita serlo, por lo que no es necesariamente un problema que haya microorganismos presentes, sino más bien, que la formación bacteriana de biopelículas comprometa el rendimiento del producto o del sistema industrial.

Para combatir este deterioro, los fabricantes de biocidas desarrollan procedimientos de limpieza *in situ* destinados a controlar el crecimiento de biopelículas, si bien desafortunadamente, la biocapa nunca se elimina por completo y, por lo tanto, al igual que sucede con las biopelículas dentales, se requiere limpieza y mantenimiento programado y rutinario para mantener la bioincrustación bajo control.

El conocimiento del papel que desempeñan las biopelículas en algunos procesos de deterioro medioambiental tiene un amplio campo de desarrollo en aplicaciones microbianas industriales, como la limpieza de aguas residuales y la biorremediación de suelos y agua. Algunas estimaciones sugieren que los gobiernos y las empresas gastan más de 6 mil millones de dólares al año en reparaciones y actividades de mantenimiento preventivo para combatir la bioincrustación, lo que pone de relieve el desafío económico causado por las biopelículas en el ámbito industrial.

### **Origen y patogenia de procesos clínicos en los que participan bacterias formadoras de biofilms**

En cuanto a su origen y patogenia, la infección de la mayoría de los dispositivos implantados se produce generalmente durante el acto quirúrgico de su implantación y tiene como origen la microbiota cutánea, o de alguna mucosa próxima al sitio quirúrgico, del propio paciente. Otros mecanismos patogénicos menos frecuentes incluyen, la colocación de un dispositivo contaminado, la contaminación ambiental durante la cirugía, las infecciones que se propagan

por contigüidad y las que alcanzan el dispositivo por diseminación hematógica desde un foco distante.

Como hemos indicado anteriormente, la palabra “biopelícula” originalmente designaba la presencia de biomaterial de origen microbiano unido a una superficie; sin embargo, más recientemente, las bacterias agregadas que no están adheridas a superficies también han sido reconocidas como biopelículas e intervienen en algunos procesos clínicos.

Con esta base, las infecciones crónicas por biopelículas se pueden dividir en dos grupos, según estén relacionadas, o no, con superficies. Las primeras se observan comúnmente en pacientes con implantes o dispositivos médicos, mientras que las infecciones no asociadas a superficies incluyen infecciones del tracto respiratorio en pacientes que tienen alteración del aclaramiento mucociliar, como los que sufren fibrosis quística, y también pacientes con infecciones persistentes de tejidos blandos relacionadas con comorbilidades como diabetes y alteraciones vasculares de las extremidades inferiores que predisponen a sufrir heridas que no cicatrizan y son un sustrato idóneo para la infección.

Ambos grupos de bacterias formadoras de biopelículas desempeñan un papel importante en diversos procesos patológicos, ya que la formación de estas estructuras contribuye a la producción de infecciones con características peculiares:

- 1) Se originan a partir de sustratos inertes, entre los que encontramos todo tipo de implantes y dispositivos biomédicos.
- 2) También se forman en tejidos vivos, en particular si se encuentran traumatizados, desvitalizados o isquémicos.
- 3) Con frecuencia son polimicrobianas.
- 4) Ofrecen mayor resistencia frente al sistema inmune y frente a los antimicrobianos.
- 5) Tienden a la cronicidad, persistiendo si no se eliminan las superficies primarias de adhesión, como biomateriales, cuerpos extraños, secuestros óseos, etc.

Es destacable que incluso los agregados discretos de biopelículas pueden inducir el suficiente grado de inflamación y destrucción tisular para que se desarrolle una infección crónica, que se mantiene porque se asocia con tolerancia al tratamiento antibiótico y puede persistir en el huésped a pesar de una respuesta inmune innata normal.

## **Procesos patológicos en los que participan bacterias formadoras de biofilms**

### **Infecciones en implantes médicos**

Las infecciones asociadas a biodispositivos médicos son el más claro ejemplo de las infecciones dependientes de la formación de biopelículas. Entre los agentes causales más frecuentes figuran *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y diferentes especies de enterobacteriales. Las biopelículas pueden formarse en superficies abióticas incluyendo cualquiera de los dispositivos médicos implantados, como sondas, catéteres, válvulas cardíacas, marcapasos, prótesis articulares, prótesis mamarias, mallas quirúrgicas, dispositivos intrauterinos, lentes de contacto..., en ellos se desarrollan infecciones crónicas que son difíciles de tratar, hasta el punto de requerir en muchos casos la remoción del implante para su curación.

### **Infecciones bucales**

Las bacterias formadoras de biofilm están implicadas en las enfermedades bucales más prevalentes: la caries dental y la enfermedad periodontal. Las biopelículas en los dientes, la formación de la placa dental, es esencial para promover la desmineralización del esmalte y la inflamación de las encías.

### **Infecciones respiratorias crónicas**

*Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, entre otras, pueden formar biopelículas en las vías respiratorias, especialmente en pacientes con fibrosis quística o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estas biopelículas contribuyen a la persistencia de la infección y dificultan su tratamiento.

### **Infecciones de heridas crónicas**

En las heridas crónicas, como las úlceras diabéticas o las úlceras por presión, las bacterias formadoras de biofilm influyen en la persistencia de la infección e interfieren en la cicatrización de la herida.

### **Infecciones del tracto urinario**

*Escherichia coli* y otras bacterias pueden formar biopelículas en las superficies de las vías urinarias. Estas biopelículas pueden proteger a las bacterias del sistema inmunológico y de los efectos de los antibióticos, contribuyendo a la recurrencia de las infecciones del tracto urinario.

### **Endocarditis infecciosa**

En la endocarditis, se pueden formar biopelículas en las válvulas cardíacas o en otras áreas del endocardio, causando daño al tejido cardíaco y aumentando la resistencia a los tratamientos antibióticos.

## **Infecciones en la mucosa intestinal**

Algunas bacterias de hábitat intestinal pueden formar biopelículas en la mucosa intestinal, lo que se ha asociado con enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn.

## **Clones bacterianos específicos vinculados a la formación de biopelículas**

Las características genéticas específicas y los mecanismos moleculares involucrados en la formación de biopelículas pueden diferir entre diferentes tipos de bacterias. Además, es importante destacar que la capacidad de formar biopelículas puede variar incluso entre cepas de la misma especie bacteriana.

Existen grupos concretos de bacterias, o clones bacterianos, que están asociados específicamente con la formación de biopelículas. Estos clones suelen tener características genéticas particulares que les confieren la capacidad de adherirse a superficies, producir la matriz extracelular necesaria y participar en la formación de biopelículas. A continuación, se mencionan algunos ejemplos de bacterias que tienen un notable protagonismo en la formación de biopelículas:

*Staphylococcus epidermidis*: Es una bacteria comúnmente asociada con infecciones relacionadas con dispositivos médicos, como catéteres y prótesis. La capacidad de algunas cepas para formar biopelículas en superficies de distintos biomateriales promueve el desarrollo de la infección y complica su tratamiento.

*Pseudomonas aeruginosa*: Esta especie es conocida por formar biopelículas en los pulmones de personas con fibrosis quística y protagonizar infecciones respiratorias crónicas. Las biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden ser particularmente resistentes a los tratamientos antibióticos, empeorando el pronóstico de las infecciones producidas por esta especie que alberga diferentes mecanismos de resistencia de forma natural y que suele acoger y expresar mecanismos de resistencia adquirida que la hacen especialmente refractaria a numerosos antimicrobianos.

*Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*: Son las especies que producen con más frecuencia infecciones en las vías urinarias, que se ven facilitadas por la formación de biopelículas en catéteres urinarios y otros dispositivos médicos. Las cepas productoras de biofilm contribuyen a la persistencia de las infecciones del tracto urinario.

*Vibrio cholerae*: Este patógeno primario, agente causal del cólera, puede formar biopelículas en superficies abióticas y bióticas, que tienen influencia en la transmisión de la enfermedad, en la supervivencia del microorganismo en diferentes reservorios que garantizan su mantenimiento y en la resistencia a los tratamientos.

## **El carácter polimicrobiano de la biopelícula acentúa la gravedad de las infecciones**

Las sinergias que se establecen entre algunos integrantes de biopelículas polimicrobianas acentúan la gravedad de las infecciones y las hacen más difíciles de tratar. Conocemos numerosos casos que evidencian esta afirmación. En modelos experimentales, la coinfección por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* requiere dosis infectantes más bajas para iniciar una infección clínica. De modo parecido, la participación de *Prevotella* incrementa la capacidad patógena de *Staphylococcus aureus* en ratones. *Escherichia coli* produce un considerable aumento de los abscesos formados en un modelo de ratón diabético cuando se asocia a *Bacteroides fragilis*. Estos modelos experimentales vienen a corroborar la evidencia clínica que sugiere mayor gravedad para las infecciones polimicrobianas.

## **Cómo contribuyen las biopelículas a la resistencia bacteriana a los antibióticos**

Las biopelículas bacterianas contribuyen significativamente a la resistencia bacteriana a los antibióticos y representan un desafío muy relevante en la práctica clínica, porque a nivel fenotípico las bacterias integradas en el biofilm muestran tolerancia frente a numerosos antibióticos y desinfectantes que mantiene actividad frente a estos microorganismos una vez que el biofilm se dispersa y adoptan el estado planctónico.

La matriz extracelular que compone las biopelículas actúa como una barrera física y química que protege a las bacterias del entorno circundante, incluidos los antimicrobianos. Diferentes estudios *in vitro* sugieren que las bacterias encastradas en estas estructuras pueden llegar a ser entre 10 y 1.000 veces más resistentes a la quimioterapia antimicrobiana que las bacterias planctónicas de la misma especie. De hecho, la mayoría, si no todos, los antimicrobianos disponibles son incapaces de eliminar la totalidad de los microorganismos que se integran en las biopelículas bacterianas o fúngicas constituidas. En definitiva, la presencia de biopelículas puede hacer que las infecciones sean más difíciles de tratar, a la par que aumentan la probabilidad de recaídas.

Un grave problema que enfrenta el estudio de la actividad de los antimicrobianos sobre biofilms radica en la diversidad de procedimientos que se han usado, a falta de métodos de estudio normalizados de uso universal. Es muy difícil comparar resultados de diferentes autores, incluso con los mismos microorganismos y antibióticos porque las condiciones de los experimentos utilizados varían mucho. Hay algunos dispositivos ideados con el propósito de homogeneizar la metodología (Robbins, Calgary) pero su complejidad les resta utilidad y dificulta generalizar su aplicación.

## **Mecanismos que contribuyen a la resistencia antibiótica en las biopelículas**

Los mecanismos de que se valen las bacterias formadoras de biopelículas para contribuir a la resistencia bacteriana son diversos y concomitantes:

### **Barrera física**

La matriz extracelular de las biopelículas forma una barrera física que dificulta la penetración de los antibióticos. Esta estructura tridimensional actúa como un escudo que limita el acceso directo de los antimicrobianos a las células bacterianas. Este impedimento interviene decisivamente en la inoperancia de algunos antibióticos, como los aminoglucósidos, e incluso algunos desinfectantes.

### **Difusión limitada**

La matriz extracelular puede limitar la difusión de los antibióticos en el interior de la biopelícula. Esto implica que las bacterias albergadas en las capas internas del biofilm pueden estar expuestas a concentraciones más bajas de antimicrobianos que las bacterias situadas en las capas externas, lo que favorece la supervivencia de las poblaciones internas. Con ello, se puede facilitar la emergencia de mutantes resistentes, ya que las concentraciones subinhibitorias propician su selección y supervivencia.

### **Resistencia adaptativa**

La exposición continua a bajos niveles de antibióticos dentro de la biopelícula puede inducir la selección de cepas bacterianas resistentes, contribuyendo al desarrollo de resistencia adaptativa. Esta capacidad puede traducirse en la activación de sistemas de desintoxicación o en la disminución de la permeabilidad de la membrana celular. Algunos autores han postulado que se produce una sobreexpresión de bombas de expulsión en algunas especies, como *Pseudomonas aeruginosa*, cuando forman parte de biocapas.

### **Resistencia pasiva**

Se produce cuando alguno de los miembros que integran el biofilm posee un mecanismo de resistencia que puede proteger a otros integrantes de la biocapa que no poseen el mecanismo protector. En este sentido son numerosos los factores de resistencia que pueden limitar la efectividad de los antibióticos sobre el biofilm, pero sin duda, adquieren más relevancia aquellos mecanismos de resistencia que al estar codificados por genes albergados en elementos genéticos móviles pueden ser adquiridos por microorganismos sensibles que participan en estas infecciones polimicrobianas asociadas al biofilm. Es conocido que cuando se cultivan conjuntamente *Streptococcus pneumoniae* sensible a aminopenicilinas con *Haemophilus influenzae* productor de betalactamasa, se produce un incremento de las concentraciones inhibitoria y bactericida mínimas de *Streptococcus pneumoniae*.



### **Cambios en la expresión génica**

La formación de biopelículas puede inducir cambios en la expresión génica de las bacterias. Algunos genes involucrados en la resistencia a los antibióticos pueden activarse o desactivarse en presencia de la matriz extracelular, lo que puede conferir una mayor resistencia a los tratamientos.

### **Naturaleza del biomaterial**

El material a que se adhieren los microorganismos formadores de biofilm puede influir en el desarrollo de resistencia antibiótica. El látex siliconizado, usado en algunas sondas urinarias, induce en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* el desarrollo de resistencia *in vitro* a carbapenémicos. La resistencia no es consecuencia de la inactivación del antibiótico por el biomaterial, sino que se debe a la inducción de modificaciones en el patrón normal de proteínas de membrana externa con pérdida de la porina OprD que constituye un canal de paso que usan algunos carbapenémicos para atravesar la membrana externa de *Pseudomonas aeruginosa* y alcanzar su diana.

### **Variación genética**

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los antibióticos a través de cambios genéticos permanentes en su material genético. A diferencia de la tolerancia, que implica resistencia temporal sin cambios genéticos, la variación genética implica la adquisición de mutaciones o la transferencia horizontal de genes que confieren una resistencia heredable a los antibióticos.

Este tipo de resistencia puede surgir a través de mutaciones espontáneas, que se dan de forma natural y que, en algunos casos, pueden conferir resistencia a algunos antibióticos, como cuando afectan a genes que codifican enzimas, proteínas de transporte de eflujo, o factores de regulación, que están implicados en procesos celulares que son interferidos por la acción de algún antimicrobiano frente al que surge la resistencia.

También puede adquirirse la resistencia mediante transferencia horizontal de genes. En el biofilm se dan condiciones facilitadoras como la alta densidad celular, mayor competencia y acumulación de elementos genéticos. Las bacterias pueden intercambiar material genético con otras bacterias de la misma especie o de especies diferentes a través de procesos como la conjugación, la transformación o la transducción. Si un gen de resistencia está presente en un plásmido o en un elemento genético móvil, puede transferirse a otras bacterias, permitiendo la propagación rápida de la resistencia a los antibióticos.

### **Presencia de células durmientes o criptobióticas**

Dentro de las biopelículas, algunas bacterias pueden adoptar un estado metabólicamente inactivo, de semilatenencia o “durmiente”, que las hace menos susceptibles a la acción de los antimicrobianos, ya que la mayoría de los

antibióticos normalmente actúan sobre células en fase de crecimiento exponencial o, al menos, metabólicamente activas.

### **Persistencia**

La persistencia bacteriana se refiere a la capacidad de algunas bacterias para sobrevivir a tratamientos antimicrobianos, incluso cuando la mayoría de la población es susceptible a dichos tratamientos. Algunas bacterias albergadas dentro del biofilm exhiben un fenómeno conocido como persistencia, caracterizado por la existencia de una subpoblación de células que muestra resistencia a los antibióticos, incluso en ausencia de cambios genéticos.

La teoría de las “bacterias persistentes” defiende que la mayoría de las bacterias de una biocapa no son más resistentes que las bacterias planctónicas, y por tanto, mueren cuando se enfrentan a antibióticos bactericidas. Solo una pequeña subpoblación, las bacterias persistentes, sobreviven y se hacen problemáticas cuando no funcionan bien los mecanismos defensivos del huésped. Esta persistencia puede contribuir decisivamente a la recurrencia de infecciones después de la interrupción del tratamiento, pues reconstruyen la biocapa y cronifican la infección.

La persistencia bacteriana es un fenómeno complejo y multifacético que puede depender de la especie microbiana, incluso del clon involucrado, del entorno y la presión selectiva ejercida por los antibióticos. Los mecanismos que regulan la aparición de estas subpoblaciones no se conocen bien, lo que dificulta desarrollar estrategias más efectivas para combatir las infecciones bacterianas y prevenir recaídas tras la aplicación de tratamientos antibióticos aparentemente bien dirigidos.

### **Tolerancia**

La tolerancia bacteriana se refiere a la capacidad de algunas bacterias para desarrollar mecanismos que les permiten sobrevivir temporalmente a la exposición a concentraciones letales de antibióticos, incluso cuando la población bacteriana no ha desarrollado resistencia genética permanente a esos antibióticos. A diferencia de la resistencia, que implica cambios genéticos heredables, la tolerancia se caracteriza por la capacidad temporal de las bacterias para resistir la acción de los antibióticos sin cambios permanentes en su material genético.

Se manejan diferentes posibilidades, no necesariamente incompatibles, que podrían intervenir en la génesis de la tolerancia bacteriana

Entrada en un estado de criptobiosis: Algunas bacterias pueden entrar en un estado de dormancia o baja actividad metabólica cuando se enfrentan a altas concentraciones de antibióticos. Este estado reduce la susceptibilidad a los antibióticos que actúan sobre procesos metabólicos activos.

Cambios en la permeabilidad de la membrana: Las bacterias pueden ajustar la permeabilidad de su membrana celular para limitar la entrada de antibióticos. Esto puede reducir la cantidad de antibiótico que llega al interior de la célula, disminuyendo su impacto.

Expulsión activa de antibióticos: Las bacterias pueden utilizar sistemas de bombeo, de flujo, para expulsar activamente antibióticos fuera de la célula antes de que puedan tener un efecto letal. Estos sistemas de transporte de salida son proteínas que actúan como bombas para eliminar los antibióticos de la célula bacteriana.

Inactivación de antibióticos: Algunas bacterias pueden producir enzimas que inactivan o modifican químicamente los antibióticos, reduciendo así su efectividad. Estas enzimas pueden descomponer o modificar las moléculas de antibióticos antes de que alcancen su objetivo, impidiendo que pueda producirse la unión a su diana.

Respuesta al estrés: Las bacterias pueden activar respuestas al estrés que les permiten tolerar temporalmente la presencia de antibióticos. Estas respuestas pueden implicar cambios en la expresión génica y la activación de rutas de señalización celular que ayudan a la bacteria a adaptarse al estrés antimicrobiano.

Es importante destacar que la tolerancia bacteriana no implica cambios genéticos permanentes en la población bacteriana. No obstante, la exposición continuada a dosis subletales de antibióticos puede favorecer la selección de subpoblaciones tolerantes. La tolerancia puede contribuir a la persistencia de infecciones bacterianas y complicar la erradicación completa de las bacterias patógenas durante los tratamientos antibióticos.

### **Respuesta al estrés y mecanismos implicados**

La supervivencia bacteriana está, al menos parcialmente, asociada con la capacidad de los microorganismos para detectar y reaccionar a los cambios que se producen en las condiciones ambientales a que pueden estar sometidos. La maquinaria requerida para responder a las modificaciones ambientales está presente en todas las células, tanto procarióticas como eucarióticas. En las bacterias se activan varios mecanismos de respuesta cuando son sometidas a condiciones de estrés, que se controlan mediante proteínas cuya expresión está asociada a la intervención de genes reguladores. Es destacable que las interacciones entre estos mecanismos permiten una respuesta coordinada y eficiente frente a múltiples agentes estresantes.

Los análisis de transcriptomas de biopelículas cultivadas *in vitro* confirmaron que las células que forman biopelículas experimentan diversos tipos de estrés, que incluyen hipoxia o privación de oxígeno, estrés por nutrientes y crecimiento lento, que aumentan a medida que la biopelícula crece en tamaño

Las bacterias pueden activar mecanismos de respuesta al estrés que les permiten adaptarse y sobrevivir. Estos mecanismos son esenciales para la supervivencia bacteriana en entornos cambiantes. La respuesta puede incluir la expresión de genes de reparación del ADN y la regulación de diferentes vías metabólicas.

Mecanismos más comúnmente implicados en la respuesta al estrés bacteriano.

Regulación génica: Las bacterias pueden regular la expresión de sus genes en respuesta al estrés. Esto implica la activación o represión de genes específicos que codifican proteínas involucradas en la adaptación al estrés. Los reguladores transcripcionales, como proteínas sigma alternativas, pueden desempeñar un papel clave en la modulación de la expresión génica en respuesta al estrés.

Producción de proteínas de choque térmico (heat shock proteins): Las proteínas de choque térmico, o chaperonas, ayudan a las bacterias a mantener la correcta conformación y funcionalidad de sus proteínas bajo condiciones de estrés. Estas proteínas pueden ayudar en la reparación de proteínas desnaturizadas e intervenir en la prevención de la agregación de proteínas.

Activación de sistemas de respuesta a señales: Las bacterias pueden activar sistemas de respuesta a señales que les permiten detectar y responder a factores de estrés específicos. Un ejemplo común es el sistema de dos componentes, que consta de una proteína sensora en la membrana y un regulador transcripcional en el citoplasma.

Acumulación de solutos osmoprotectores: Para hacer frente al estrés osmótico, las bacterias pueden acumular solutos osmoprotectores, como glicina betaína y prolina, para mantener la homeostasis osmótica y proteger las estructuras celulares.

Reparación del ADN: La exposición al estrés puede dañar el material genético de las bacterias. Para contrarrestar este daño, las bacterias activan sistemas de reparación del ADN, como la reparación por escisión de nucleótidos o la recombinación homóloga.

Cambio en la composición de la membrana: Las bacterias pueden ajustar la composición de sus membranas para resistir el estrés, por ejemplo, alterando la relación de ácidos grasos saturados e insaturados para mantener la integridad de la membrana.

Cambios en el metabolismo: Las bacterias pueden modificar su metabolismo en respuesta al estrés. Por ejemplo, pueden cambiar a rutas metabólicas alternativas o ajustar la expresión de genes relacionados con la producción de energía y metabolismo.

Formación de endosporas: Algunas bacterias forman endosporas, estructuras resistentes que les permiten sobrevivir en condiciones ambientales

extremadamente desfavorables. La formación de endosporas es un mecanismo de resistencia a largo plazo que no conlleva cambios en el genoma sino modificaciones en la expresión que implican la represión de algunos genes innecesarios en el nuevo estado celular y la activación de otros genes que codifican componentes imprescindibles para el desarrollo de la endospora.

Estos mecanismos permiten a las bacterias adaptarse a condiciones adversas y sobrevivir a situaciones de estrés, lo que es esencial para su supervivencia en entornos cambiantes y desafiantes. La comprensión de estos mecanismos proporciona conocimientos valiosos para el desarrollo de estrategias dirigidas a combatir patógenos bacterianos y a mejorar la eficacia de los tratamientos antimicrobianos.

### **Qué estrategias podemos oponer para combatir o eliminar las biopelículas**

El control y la eliminación de biopelículas son áreas muy activas de investigación, ya que los biofilms microbianos suelen ser más resistentes a los tratamientos habituales debido a la matriz extracelular que protege a las poblaciones imbuidas en su seno y a los diferentes mecanismos que se producen en ellas para contribuir a su persistencia y difusión. Entre las numerosas estrategias desarrolladas o propuestas para combatir o eliminar biopelículas destacamos las siguientes:

#### **Agentes antimicrobianos**

Se han explorado diversos agentes antimicrobianos para valorar su eficacia contra bacterias o levaduras organizadas en biopelículas. En la elección del tratamiento son determinantes la especie o especies bacterianas involucradas, la ubicación de la infección y la naturaleza específica de la biopelícula.

Carecemos de estudios que resuelvan de manera clara si existen diferencias sistemáticas en la actividad terapéutica de antibióticos bacteriostáticos o bactericidas usados en el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias integradas en biopelículas. En modelos experimentales de biofilms formados por *Staphylococcus aureus* que son altamente resistentes a antibióticos que interfieren con la síntesis de la pared celular, mantienen sensibilidad frente a antimicrobianos que interfieren la síntesis proteica a nivel ribosomal, lo que podría reflejar el papel preponderante de la transcripción en el establecimiento, maduración y propagación del biofilm.

La capacidad erradicadora de los antibióticos es diferente y pueden distinguirse algunos más activos o con mayor capacidad para eliminar bacterias organizadas en biopelículas. Entre los que se han utilizado o investigado para el tratamiento de infecciones asociadas a biopelículas destacan daptomicina, rifampicina y vancomicina, que se han mostrado útiles en infecciones por gram-positivos, en particular las causadas por *Staphylococcus aureus*. Como antibióticos

de amplio espectro que han mostrado mayor actividad frente a gramnegativos figuran, tigeciclina y ciprofloxacina.

No obstante, la resistencia, la tolerancia y la persistencia que se concitan en las biopelículas vienen a dificultar la erradicación completa cuando se usan los antibióticos convencionales, de modo que es necesario mantener la búsqueda de compuestos antimicrobianos más activos y nuevas estrategias para lograr mayor eficacia, como la combinación de antibióticos, la administración localizada para alcanzar concentraciones más elevadas en el foco de infección o el uso de tratamientos dirigidos contra la matriz extracelular.

En esta última aproximación ha mostrado actividad sinérgica la combinación de un agente sin actividad antimicrobiana, la N-acetilcisteína, con linezolid para reducir sensiblemente el número de células viables en un biofilm de *Staphylococcus epidermidis*. Diferentes estudios han evidenciado que la N-acetilcisteína reduce la formación de biofilm en varias especies que, además de *Staphylococcus epidermidis*, incluyen *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Su efecto abarca la inhibición de la adherencia bacteriana, la reducción en la producción de la matriz de exopolisacárido extracelular, la promoción de la desintegración de biopelículas maduras y la reducción de la viabilidad de células sésiles. Por tanto, es posible que algunos antimicrobianos puedan incrementar su eficacia si se usan en combinación con N-acetilcisteína.

### **Tratamientos físicos**

Diferentes métodos físicos, como la terapia fotodinámica, la terapia con ultrasonidos y la aplicación de corriente eléctrica, se han evaluado para la erradicación de biopelículas. Estos enfoques parecen tener efectos, tanto reductores de la colonización de los dispositivos en los que se aplican, como disruptivos de la estructura de la biopelícula formada, que permitirían aumentar la eficacia del tratamiento con antimicrobianos de uso tópico.

La terapia fotodinámica ofrece ventajas relevantes sobre el tratamiento convencional debido a su capacidad de unión selectiva a las membranas de las células y la posibilidad de administrar luz con precisión al tejido afectado para lograr el máximo daño a los microorganismos y el mínimo daño al huésped.

### **Nuevos biomateriales e implantes inteligentes**

La modificación de superficies para dotarlas de propiedades antimicrobianas ha sido una estrategia utilizada para prevenir la formación de biopelículas, tanto en dispositivos médicos como en superficies ambientales. Para conseguir este propósito las superficies pueden liberar sustancias antimicrobianas o pueden exhibir propiedades que inhiben o interfieren la adhesión bacteriana.

En este campo está experimentado un notable crecimiento el desarrollo de polímeros bioinspirados que usan biomateriales naturales como aminoácidos,

vitaminas, polifenoles, polisacáridos,... que mediante nuevas tecnologías permiten sintetizar polímeros incluyendo celulosa, ácido hialurónico, alginato, gelatina,... que muestran propiedades terapéuticas, facilitan la liberación de fármacos dentro de sistemas biológicos y ofrecen mejoras en biocompatibilidad, biodegradabilidad, hemocompatibilidad y tienen reducida citotoxicidad.

Se trabaja en el diseño de implantes denominados inteligentes porque son capaces de detectar la colonización bacteriana del biodispositivo y, solo entonces, liberar antimicrobianos en el foco de la infección naciente.

### **Inhibidores de la formación de biopelículas**

Se investigan compuestos que interfieren con la formación de biopelículas.

En su etapa más inicial, como los inhibidores de la adhesión bacteriana a las superficies. Por ejemplo, la desactivación del gen *fimH* asociado a fimbrias mediante tecnología CRISPRi es una estrategia que trata de interferir la adhesión de las biopelículas.

En la etapa crucial de la síntesis de la matriz extracelular se actúa mediante bloqueadores o mediante compuestos que interfieren o interrumpen la comunicación celular (quorum sensing), esencial para poner en marcha la síntesis coordinada de la biopelícula. Se ha probado la desactivación del gen *luxS* de señalización QS aplicando tecnología CRISPRi. La furanona halogenada aislada del alga marina *Delisea pulchra* interrumpe la cascada de señalización bacteriana QS. Se están investigando numerosos compuestos como la diamina cíclica ADM 3, extractos de ginseng o de ajo, ácido úsnico o azitromicina con actividad interruptora o atenuadora del QS en biopelículas bacterianas y fúngicas.

### **Interferencia con la dispersión**

Durante la dispersión, el paso final del ciclo de vida de la biopelícula, las células individuales salen de la biopelícula para reanudar un estilo de vida planctónico. Como se considera que el estado planctónico es más vulnerable a los agentes antimicrobianos y las respuestas inmunes, la dispersión se considera una vía prometedora para el control de biopelículas. El atractivo de esta estrategia radica en que su actividad se ejercería sobre la infección ya establecida y no precisaría de una administración profiláctica.

### **Enzimas disgregadores de la matriz extracelular**

Puesto que la matriz del biofilm está compuesta por ADN, proteínas y polisacárido extracelular, la ruptura de la estructura de las biopelículas podría alcanzarse a través de la degradación de los componentes individuales que lo forman, mediante la acción de varias enzimas.

Algunas enzimas, como la N-acetilcisteína, la dispersina B (DspB), la  $\alpha$ -amilasa, la proteinasa K y las desoxirribonucleasas (DNasa-I), han mostrado

capacidad para descomponer la matriz extracelular de las biopelículas, facilitando la dispersión de las células y una mayor penetración de los antibióticos, lo que aumenta la sensibilidad a los tratamientos antimicrobianos. Esta degradación de biofilms maduros se ha observado en diferentes especies, como *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

También es prometedor el empleo de lisostafina y estafilolisina, endopeptidasas de origen microbiano capaces de romper los puentes de pentaglicina que establecen enlaces cruzados entre los aminoácidos 3 y 4 de las cadenas laterales tetrapeptídicas del peptidoglicano que es el componente esencial de la pared celular de los estafilococos.

La molécula de señalización de óxido nítrico (NO) dispersa las biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa* mediante la estimulación de las fosfodiesterasas que degradan c-di-GMP, que inducen un cambio al crecimiento planctónico, lo que mejora la actividad de los antimicrobianos.

Pequeñas moléculas de origen bacteriano como D-aminoácidos y poliamina norespermidina inducen la dispersión de biopelículas maduras e interfieren en la formación de biopelículas en *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Estas moléculas podrían usarse como agentes antibiopelículas en la estrategia de dispersión de biopelículas.

### **Compuestos naturales bioactivos con propiedades antibiopelículas**

Algunas bacterias y actinomicetos producen compuestos naturales con propiedades antibiopelículas. El extracto metanólico de un actinomiceto asociado a los corales ayuda a reducir la formación de biopelículas de *Staphylococcus aureus*. Otro producto natural, el ácido 4-fenilbutanoico, muestra una alta actividad antibiopelícula contra especies bacterianas grampositivas y gramnegativas. Extractos de *Azadiracta indica* (Neem) y Acacia han mostrado efecto antimicrobiano sobre *Streptococcus mutans* y *Enterococcus faecalis*.

Péptidos antimicrobianos de respuesta inmune innata: Diferentes organismos multicelulares producen péptidos antimicrobianos como parte de la respuesta inmune innata o natural que interviene en la defensa inespecífica del huésped frente a las infecciones. Algunas características de estos péptidos antimicrobianos los hacen muy atractivos para el abordaje de nuevas estrategias terapéuticas frente a los biofilms. Entre ellas, destacan, su capacidad para destruir bacterias de crecimiento lento o células criptobióticas que son predominantes en los biofilms, tienen una tasa baja de resistencia espontánea y su actividad es sinérgica con la de algunos antibióticos. De hecho, ya hay algunos compuestos autorizados para uso tópico e investigaciones conducentes al desarrollo de otras aplicaciones. El desarrollo de nuevas vacunas podría conducir a la generación de vacunas que protejan frente a bacterias patógenas formadoras de biofilm, como *Staphylococcus aureus*.



## **Nanopartículas antimicrobianas**

Es un campo muy activo y prometedor que utiliza nanopartículas con propiedades antimicrobianas para atacar biopelículas. Estos nanomateriales pueden interferir con la integridad de la membrana celular bacteriana, mejorar la penetración de los agentes antimicrobianos en la biopelícula, incluso potenciar su actividad y facilitar su liberación, que además, puede dirigirse de forma más precisa.

Los nanomateriales pueden ser metálicos u orgánicos y su actividad antimicrobiana suele involucrar un triple mecanismo de acción: estrés oxidativo y no oxidativo y liberación de iones metálicos. Este mecanismo de acción múltiple dificulta la emergencia de resistencia.

Las nanopartículas admiten la combinación con antibióticos (vancomicina, colistina), bacteriocinas, péptidos antibacterianos (catelicidinas, cerageninas) con los que alcanzan efectos sinérgicos.

Las nanopartículas  $\text{CaF}_2$  ejercen un efecto supresor en los genes asociados con los principales factores de virulencia de *Streptococcus mutans* (*vicR*, *gtfC*, *fff*, *spaP*, *comDE*) provocando la supresión de la actividad enzimática asociada con la síntesis de glucanos, la adhesión celular, producción de ácido, tolerancia al ácido e interferencia en la detección del quórum sensing, lo que conduce a la inhibición de la biopelícula.

## **Compuestos que interfieren con la comunicación celular en las biopelículas**

Los compuestos que interfieren con la comunicación celular en las biopelículas a través del proceso de quorum sensing (QS) son conocidos como inhibidores de QS. Como ya hemos indicado, el quorum sensing es un mecanismo de regulación de la expresión génica mediante el que las bacterias coordinan su comportamiento en función de la densidad celular.

El quorum sensing juega un papel crucial en la formación, el mantenimiento y la dispersión de la biopelícula. Al inhibir el quorum sensing, se pueden afectar las actividades coordinadas de las bacterias en la biopelícula, como la producción de matriz extracelular y la expresión de genes relacionados con la virulencia.

Algunos compuestos conocidos por su capacidad para interferir con la comunicación celular en biopelículas incluyen:

Bromuro de acilhomoserina lactona (AHL): Las AHL son moléculas de señalización utilizadas por muchas bacterias gramnegativas para el quorum sensing. Los inhibidores de AHL pueden interferir con la unión de las AHL a sus receptores, evitando así la activación de las vías de señalización.

**Furanonas:** Compuestos como las furanonas sintéticas han demostrado tener actividad como inhibidores de QS. Estos compuestos pueden interferir con la señalización de las AHL y reducir la formación de biopelículas.

**Ácido cis-2-decenoico:** Este ácido graso ha mostrado actividad como inhibidor de QS, de modo que puede afectar la comunicación celular y reducir la virulencia en ciertas bacterias formadoras de biofilm.

**Peptoides:** Algunos peptoides han demostrado ser inhibidores de QS. Estos compuestos pueden imitar las moléculas de señalización bacterianas y competir con ellas, interfiriendo así con la comunicación celular.

**Ésteres de furano:** Compuestos derivados de furano han mostrado capacidad para inhibir el QS y reducir la formación de biopelículas.

**Extractos naturales:** Algunos extractos naturales de plantas, como aceites esenciales y compuestos polifenólicos, han demostrado actividad como inhibidores de QS, con propiedades antimicrobianas y anti-biofilm.

**Enzimas:** Algunas enzimas, como las oxidoreductasas, pueden interferir con la señalización de las moléculas de QS y reducir la formación de biopelículas.

Es importante destacar que la investigación en este campo está en curso, y se están descubriendo continuamente nuevos compuestos con propiedades inhibidoras de QS. La identificación de estos compuestos ofrece la posibilidad de desarrollar estrategias terapéuticas que no solo actúen directamente contra las bacterias, sino que también interfieran con la coordinación y la comunicación dentro de las biopelículas.

**Terapias combinadas:** Se han propuesto estrategias que combinan diferentes enfoques para abordar la resistencia que oponen las biopelículas a los tratamientos más convencionales. Aquí se puede incluir la combinación de agentes antimicrobianos con enzimas desintegradoras de la matriz extracelular o la administración de terapias dirigidas a múltiples objetivos. También se ha propuesto la utilización de bacteriófagos para el tratamiento de infecciones relacionadas con la formación de biopelículas.

Diferentes terapias antibiofilm tienen el potencial de actuar sinérgicamente con antibióticos, en particular, cuando actúan sobre dianas moleculares diferentes que intervienen en la génesis de componentes del biofilm.

En definitiva, los progresos en el conocimiento de los mecanismos genéticos y moleculares que dirigen la formación del biofilm resultan esenciales para el desarrollo de modelos que permitan analizar la utilidad de estrategias innovadoras destinadas a mejorar el tratamiento de las infecciones asociadas a la formación de biofilms, incluyendo terapias personalizadas.

## **Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a biopelículas. Obtención y procesamiento de la muestra adecuada**

El diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a biopelículas presenta dificultades derivadas de la resistencia de estas estructuras a los métodos de detección convencionales.

Un aspecto crucial en el éxito del diagnóstico microbiológico de este tipo de infecciones es la obtención de una muestra apropiada, lo que puede ser complejo y en muchas ocasiones solo puede realizarse tras la retirada del dispositivo.

El cultivo tras sonicación o agitación es una técnica que se viene utilizando en los últimos años como herramienta diagnóstica de especial utilidad para el estudio de la infección asociada a prótesis articular y ha demostrado en esta indicación una mayor sensibilidad que el cultivo de los tejidos peri-implante, especialmente en aquellos pacientes que están recibiendo tratamiento antibiótico. En el caso de las infecciones asociadas a otros dispositivos hay muy poca experiencia en el uso de estas técnicas, pero podrían ser una herramienta útil ya que facilitan la disgregación de la biocapa de la superficie del dispositivo. También, la aplicación de técnicas moleculares, especialmente las basadas en PCR, aplicadas a las muestras y al material obtenido tras sonicación, han demostrado para algunos tipos de dispositivos una alta sensibilidad y especificidad.

Entre los métodos aplicables a las muestras obtenidas se incluyen:

Microscopía de contraste de fase y microscopía de campo oscuro: Estas técnicas permiten la observación de biopelículas sin necesidad de usar tinciones específicas y proporcionan información sobre la morfología y la distribución de las biopelículas.

Tinciones especiales: Algunas tinciones habituales como la de Gram y las tinciones argénticas, pueden ayudar a visualizar las biopelículas en muestras clínicas, revelar su estructura general y la presencia de microorganismos.

Microscopía de fluorescencia: La microscopía de fluorescencia permite visualizar las biopelículas utilizando tintes fluorescentes específicos que se unen a los componentes de la matriz extracelular. Se obtiene así una imagen detallada de la estructura de la biopelícula y puede orientar en la identificación de las bacterias presentes.

Cultivo bacteriano: Aunque algunas biopelículas pueden ser difíciles de cultivar en los medios convencionales y la naturaleza polimicrobiana puede complicar el aislamiento e identificación de las especies implicadas, el cultivo sigue siendo una herramienta fundamental en el diagnóstico microbiológico.

Técnicas de hibridación in situ: Las sondas de ácidos nucleicos marcadas con fluorescencia pueden utilizarse para detectar de manera específica secuencias de ácidos nucleicos de bacterias presentes en biopelículas. Se obtiene información sobre la identidad de las especies y su distribución en la biopelícula.

Análisis molecular: Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y, muy especialmente, la secuenciación masiva del ADN pueden utilizarse para identificar y caracterizar genéticamente las bacterias presentes en las biopelículas. Estos métodos pueden proporcionar información exacta sobre la diversidad bacteriana y la presencia de genes específicos de resistencia.

Técnicas de diagnóstico por imagen: La resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC), pueden ser utilizadas para detectar la presencia de biopelículas en tejidos y dispositivos médicos. Estas técnicas son útiles para precisar la localización y la extensión de las infecciones.

El diagnóstico de las infecciones asociadas a biopelículas a menudo exige la combinación de varios métodos para obtener una evaluación completa. En la elección de las técnicas específicas influyen la ubicación de la infección, la naturaleza del material involucrado en la infección, la disponibilidad de las diferentes técnicas en el laboratorio clínico y la experiencia del personal.

### **Diagnóstico microbiológico de infecciones polimicrobianas en biofilms**

La metodología clásica aplicada al diagnóstico clínico se centra en la identificación de los microorganismos más abundantes y los mejor dotados de determinantes de patogenicidad, minusvalorando el papel de acompañantes menos abundantes y, generalmente, menos virulentos. Sin embargo, la repercusión clínica que puede tener la etiología polimicrobiana que, como hemos indicado, puede facilitar el intercambio de información genética, promover sinergias del metabolismo y crear simbiosis resultantes de distintas combinaciones de los microorganismos participantes, puede llevarnos a desarrollar o potenciar el uso de nuevos métodos de diagnóstico que permitan identificar y cuantificar a todos los integrantes de estas comunidades polimicrobianas.

Estos procedimientos podrían contribuir a definir mejor los objetivos terapéuticos, al no desdeñar las ventajas que los miembros menos representados pueden aportar a sus compañeros, incluyendo mayor virulencia.

Los métodos moleculares emergen con fuerza en este panorama, ya que han demostrado capacidad para identificar y cuantificar de forma precisa, sensible y específica, las distintas especies que participan en las infecciones asociadas a biopelículas polimicrobianas.

Concretar las especies participantes en el biofilm y su contribución relativa al desarrollo y persistencia de la infección, ayudará a explorar y comprender mejor su relevancia clínica, aportando criterios sólidos sobre los que asentar actitudes diagnósticas y terapéuticas más eficientes.

## **Ensayos de sensibilidad a antimicrobianos de bacterias que forman biopelículas**

Como se ha señalado, la actividad de los antimicrobianos sobre los microorganismos integrados en biofilms difiere considerablemente de la que puedan exhibir cuando se enfrentan a bacterias planctónicas, de ahí que su estudio requiera de enfoques específicos que se aproximen mejor a lo que acontece en el seno de estas infecciones.

Algunos métodos comúnmente utilizados para evaluar la eficacia de los antibióticos contra bacterias formadoras de biofilm son:

### **Ensayos de microdilución en placa**

Se trata de una variante del método de microdilución estándar, pero adaptado para biopelículas. Se expone la biopelícula a diferentes concentraciones de antibiótico en placas de microtitulación y se evalúa la inhibición del crecimiento bacteriano.

### **Ensayos de viabilidad celular**

Ensayos de reducción de colorante (como resazurina): Se utiliza un indicador redox de viabilidad celular que cambia de color en función de la actividad metabólica de las células. Después del tratamiento con antibióticos, se evalúa la reducción del indicador como un indicativo de la viabilidad celular.

Ensayos de viabilidad con recuento de UFC (Unidades Formadoras de Colonias): Después del tratamiento con antibióticos, se extraen las células de la biopelícula, se diluyen y se siembran en placas de agar para contar las colonias viables.

### **Microscopía**

Microscopía de epifluorescencia: Permite visualizar las biopelículas y evaluar la viabilidad celular mediante tintes fluorescentes que indican la actividad metabólica o la presencia de células vivas y muertas.

Microscopía confocal de barrido láser (CLSM): Proporciona imágenes tridimensionales de biopelículas vivas, permitiendo observar la estructura y la viabilidad celular.

### **Medición de biomasa y actividad metabólica**

Ensayos de cristal violeta: Evalúa la cantidad de biomasa presente en la biopelícula mediante la tinción con cristal violeta.

Ensayos de actividad metabólica con tetrazolio (por ejemplo, MTT o XTT): Miden la actividad metabólica de las células en la biopelícula, indicando la viabilidad celular.

### **Ensayos de dispersión de biopelículas**

Tratamiento con agentes dispersantes: Se pueden probar compuestos que promuevan la dispersión de las biopelículas, lo que facilitaría la acción de los antibióticos. La evaluación se realiza midiendo la cantidad de células dispersas.

### **Ensayos de quorum sensing (QS)**

Inhibidores de QS: Algunos compuestos que interfieren con la comunicación celular en biopelículas, conocida como quorum sensing, pueden ser evaluados para medir su capacidad para disminuir la formación de biopelículas o aumentar la sensibilidad a los antibióticos.

La combinación de múltiples métodos puede brindar una evaluación más completa que permita un diagnóstico más afinado y ayude a precisar la eficacia de los tratamientos antimicrobianos contra biopelículas.

En resumen, la amplia distribución en la naturaleza, en los más variados hábitats, explica el interés que despierta el estudio de las biopelículas microbianas en campos muy diversos: microbiología, biotecnología, medicina, ingeniería ambiental y otras disciplinas relacionadas, que intentan comprender mejor su naturaleza y repercusiones a fin de desarrollar estrategias de control y modificación que puedan aplicarse en diferentes ámbitos sanitarios y tecnológicos, tanto favorables como perniciosos. Queda un camino por recorrer, sin duda apasionante y prometedor, que requiere recursos, dedicación y constancia para desentrañar su esencia y desarrollar medidas eficientes que permitan superar el desafío que plantea esta forma de vida microbiana.

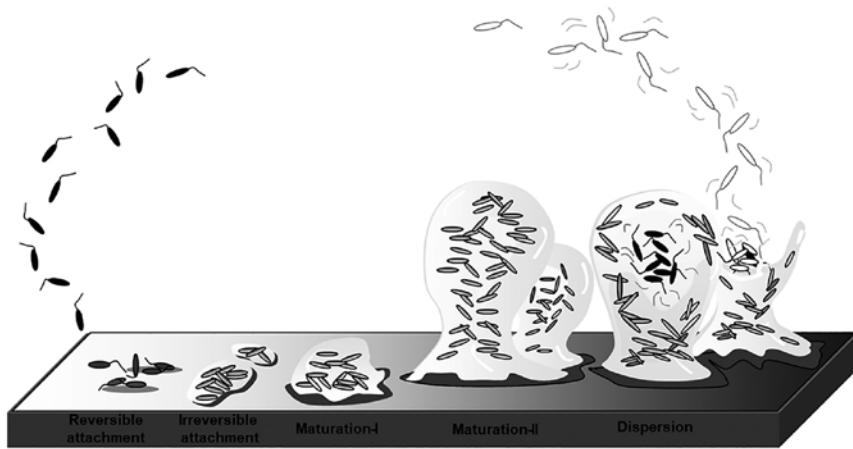
## Bibliografía

1. Arshad R, Razlansari M, Hosseinikhah SM, Pandey A T, Ajalli N, Ezra Manicum A L, Thorat N, Rahdar, A, Zhu Y, Tabish T A. Antimicrobial and anti-biofilm activities of bio-inspired nanomaterials for wound healing applications. *Drug Discovery Today*. 2023. 28 (9): 1-10.  
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103673>
2. Cherny K E, Sauer K. Untethering and degradation of the polysaccharide matrix are essential steps in the dispersion response of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Journal of Bacteriology* 2020. 202, e00575–00519.  
<https://doi.org/10.1128/jb.00575-19>
3. de Carvalho CCCR. Marine Biofilms: a successful microbial strategy with economic implications. *Frontiers in Marine Science*. 2018. 5.  
<https://doi.org/10.3389/fmars.2018.00126>
4. de Cueto López M, del Pozo León JL, Franco Álvarez de Luna F, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a dispositivos biomédicos. 52. De Cueto López M. (coordinadora). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015.
5. del Pozo JL, Patel R. Are antibiotics and surgery sufficient to treat biofilm-associated infections? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(10): 641–642. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.10.001>
6. del Pozo JL, Rouse MS, Euba G, Kang CI, Mandrekar JN, Steckelberg JM, et al. The electricidal effect is active in an experimental model of *Staphylococcus epidermidis* chronic foreign body osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 4064–8.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00432-09>
7. Ehrlich GD, Ahmed A, Earl J, Hiller NL, Costerton JW, Stoodley P, Post JC, DeMeo P, Hu FZ. The distributed genome hypothesis as a rubric for understanding evolution in situ during chronic bacterial biofilm infectious processes. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 59: 269–279.  
<https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00704.x>
8. Fitridge I, Dempster T, Guenther J, de Nys R. The impact and control of biofouling in marine aquaculture: a review. *Biofouling*. 2012. 28: 649–669.  
<https://doi.org/10.1080/08927014.2012.700478>
9. Fleming D, Rumbaugh K. Approaches to Dispersing Medical Biofilms. *Microorganisms* 2017. 5: 15.  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms5020015>

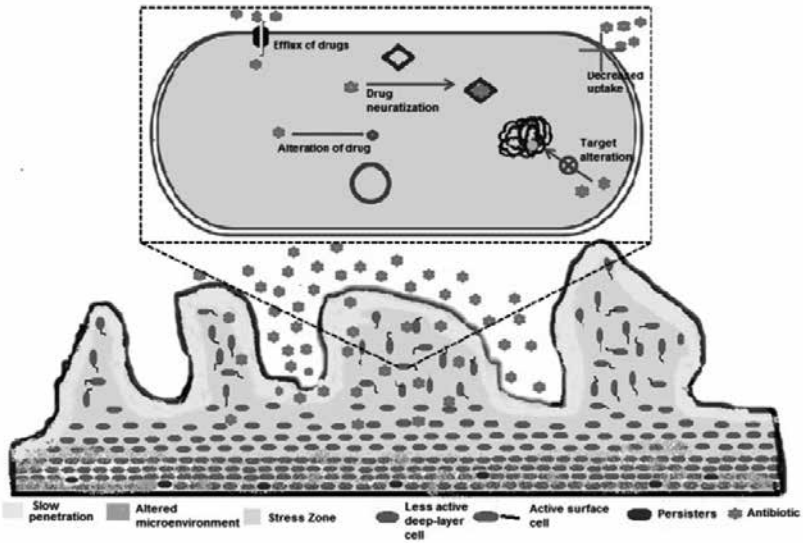
10. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology* 2010. 8: 623–633. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>
11. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice S A, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nature Reviews Microbiology*. 2016. 14: 563. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
12. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol.* 2005 Jan; 13 (1): 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.11.010>
13. Hauser A R, Jain M, Bar-Meir M, McColley S A. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev* 2011. 24: 29–70. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-10>
14. Karin S, Camper A K, Ehrlich G D, Costerton J W, Davies D G. *Pseudomonas aeruginosa* Displays Multiple Phenotypes during Development as a Biofilm. *Journal of Bacteriology*. 2002 Feb; 184 (4): 1140–1154. <https://doi.org/10.1128/JB.184.4.1140-1154.2002>
15. Keren I, Kaldalu N, Spoering A, Wang Y & Lewis K. Persister cells and tolerance to antimicrobials. *FEMS Microbiol. Lett* . 2004. 230: 13–18. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(03\)00856-5](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(03)00856-5)
16. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008; 322: 107–31. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-75418-3-6>
17. Madsen JS, Burmolle M, Hansen LH, Sorensen SJ. The interconnection between biofilm formation and horizontal gene transfer. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012. 65: 183–195. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00960.x>
18. Mah T-F. Biofilm-specific antibiotic resistance. *Future Microbiol.* 2012. 7 (9):1061- 1072. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.76>
19. Petrova O E, Sauer K. A Novel Signaling Network Essential for Regulating *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Development. *PLoS Pathog*. 2009. 5 (11): e1000668. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000668>
20. Petrova OE, Sauer K. Escaping the biofilm in more than one way: desorption, detachment or dispersion. *Current Opinion in Microbiology*. 2016. 30: 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.01.004>
21. Reichhardt C, Parsek MR. Confocal laser scanning microscopy for analysis of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm architecture and matrix localization. *Frontiers in Microbiology*. 2019. 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00677>



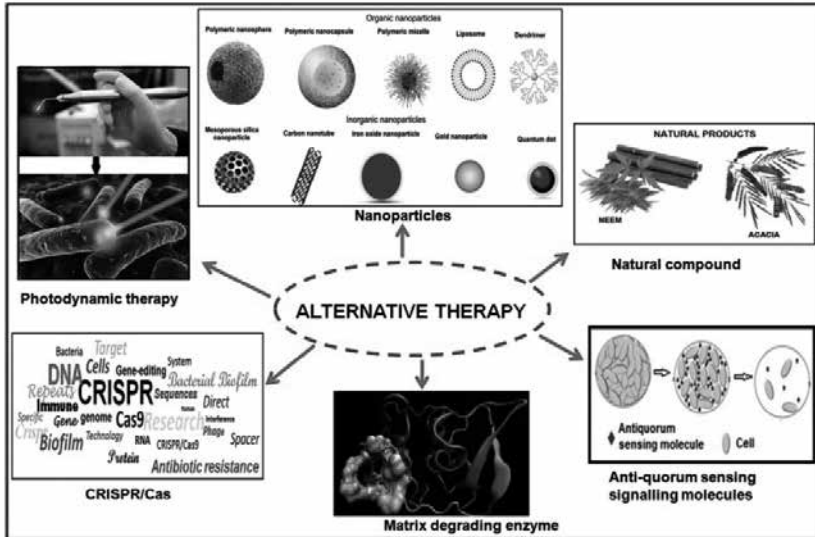
22. Rickard AH, Colacino KR, Manton KM, Morton III RI, Pulcini E, Pfeil J, Rhoads D, Wolcott RD, James G. Production of cell–cell signalling molecules by bacteria isolated from human chronic wounds. *J Appl Microbiol* 2010; 108: 1509–1522.  
*https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04554.x*
23. Rumbaugh KP, Sauer K. Biofilm dispersion. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Oct; 18 (10):571-586. *https://doi.org/10.1038/s41579-020-0385-0*
24. Sauer K, Stoodley P, Goeres DM, Hall-Stoodley L, Burmølle M, Stewart PS, Bjarnsholt T. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nat Rev Microbiol.* 2022 Oct; 20 (10): 608-620. *https://doi.org/10.1038/s41579-022-00767-0*
25. Sharma D, Misba L, Khan A U. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019. 8:76. *https://doi.org/10.1186/s13756-019-0533-3*
26. Trastoy R, Manso T, Fernández-García L, Blasco L, Ambroa A, Pérez del Molino ML, Bou G, García-Contreras R, Wood TK, Tomás M. Mechanisms of bacterial tolerance and persistence in the gastrointestinal and respiratory environments. *Clin Microbiol Rev.* 2018. 31: e00023-18.  
*https://doi.org/10.1128/CMR.00023-18*
27. Vivas R, Teixeira Barbosa A A, Dolabela S, Jain S. Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them: An Overview. *Microbial Drug Resistance.* 2019. 25 (6).  
*https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0319*
28. Wolcott1 R, Costerton JW, Raoult D, Cutler SJ. The polymicrobial nature of biofilm infection. *Clinical Microbiology and Infection.* 2013 19 (2): 107-112. *https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.04001.x*
29. Zhu P, Li M. Recent progresses on AI-2 bacterial quorum sensing inhibitors. *Curr Med Chem* 2012; 19: 174–186.  
*https://doi.org/10.2174/092986712803414187*



*Representación gráfica de las etapas del desarrollo de biopelículas. Tomado de: Rumbaugh KP, Sauer K. Biofilm dispersion. Nat Rev Microbiol. 2020 Oct; 18 (10):571- 586.*



*Representación gráfica de mecanismos potenciales de Resistencia a antibióticos en biofilms. Tomado de: Sharma D, Misra L, Khan A U. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. Antimicrob Resist Infect Control. 2019. 8:76.*



Representación esquemática de los enfoques alternativos contra las comunidades de biope-  
lículas resistentes a los antibióticos. Tomado de: Sharma D, Misba L, Khan A U. *Antibio-  
tics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities.*  
*Antimicrob Resist Infect Control.* 2019. 8:76.

OBRAS RECIBIDAS  
PARA LA BIBLIOTECA  
EN EL AÑO 2024



## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

1. «CENTENARIO DE LA UTILIZACIÓN DE LA INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES (1922-2022)» Contenido de los Acatos celebrados. Autores varios. Coordinador Prof. Santiago Durán García. Real Academia de Medicina y cirugía de Sevilla. Año 2023. Un tomo, 204 Pág., (22x30cms) Impr.: San Antonio Impresores, S.L.

7242
2. «VIVA CAJAL». Autores Belén Yuste y Sonia L. Rivas-Caballero. Ilustraciones: Oscar del Amo. Año 2023. Un tomo, 58 Pág., (19x24cms) Impr.: Geoplaneta

7243
3. «PAPEL DE LAS HORMONAS INSULINA Y GLUCAGÓN SOBRE EL CONTROL DE LA ACTIVIDAD METABÓLICA, LAS ALTERACIONES EN LA DIABETES MELLITUS Y ACCIONES TERAPÉUTICAS A TRAVÉS DE SUS RECEPTORES CEREBRALES» Discurso leído en la solemne Sesión Inaugural del Curso Académico 2024 de la Real Academia Nacional de Medicina de España celebrada el día 16 de enero. Autor: Excmo. Sr. D. Enrique Blázquez Fernández. Año 2024. Un tomo, 42 Pág., (17x24cms) Impr.: Tarabilla

7244
4. «LA INVESTIGACIÓN ACADÉMICA FRENTE AL DESAFÍO DE DESCUBRIR NUEVOS FÁRMACOS» Discurso leído en el acto de recepción como Académica de Número de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” de la Ilma. Sra. D<sup>a</sup> Olga M<sup>a</sup> Abian Franco. Discurso de contestación por el Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García. Año 2023. Un tomo, 79 Pág., (17x24cms) Impr.: Cometa, S.A.

7245
5. «UTOPIAS PARA CAMINAR POR EL SIGLO XXI. ILUSTRADOS Y POSMODERNOS PARA EL SIGLO XXI». Autor: Joaquín Callabed. Año 2023. Un tomo, 233 Pág. (15x21cms). Impr.: Trialba (Libro donado por su autor Excmo. Sr. D. Joaquín Callabed)

7246
6. «HISTORIA DE LA RAMSA. 50 ANIVERSARIO (1971-2021)». Real Academia de Medicina de Salamanca. Coordinadora: Bertha M. Gutiérrez Rodilla. Año 2023. Un tomo, 302 Pág. (20x20cms). Impr.: Nueva Graficesa

7247
7. «HIPPOCRATIC WRITINGS» Translated by Francis Adams y «ON THE NATURAL FACULTIES» by GALEN. Great books of the western world. Año 1977. Un tomo, 215 Pág. (17x24cms). Impr.: Harvard University Press (Libro donado por el Dr. D. Antonio Lechuga)

7248
8. «EVOLUCION HISTÓRICA DE LA ÉTICA MÉDICA Y LA IMPORTANCIA DE LA BIOÉTICA EN LA CIENCIA ACTUAL». Por el Excmo. Sr. D. Joaquín Callabed Carracedo. Discurso leído en el Acto de su Recepción como Académico Correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña. Discurso de presentación del Académico de Número Excmo. Sr. D. Jaime Casas Plà. Año 2024. Un tomo, 182 Pág. (16x23cms). Impr.: Gam Digital (Libro donado por el Excmo. Sr. D. Joaquín Callabed)

7249

9. «ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE): PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LAS POLÍTICAS DE ANTIBIÓTICOS HOSPITALARIAS Y COMUNITARIAS». Por la Académica electa Ilustre Sra. D<sup>a</sup> Nuria Berenguer Torrijo. Discurso leído en el Acto de su Recepción como Académica Correspondiente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Discurso de presentación del Académico de Número Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Mayo. Año 2024. Un tomo, 48 Pág. (17x24cms). Impr.: Cometa, S.A. 7250
10. «¿IMPACTA LA DIETA EN LA FELICIDAD DE LAS PERSONAS?: DIETA MEDITERRÁNEA Y BIENESTAR SUBJETIVO EN POBLACIÓN ESPAÑOLA». Por la Académica electa Ilma. Sra. D<sup>a</sup> Ana María Mateos Lardiés, discurso leído en el acto de su recepción como Académica Correspondiente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Discurso de presentación del Académico Emérito y de Número Ilmo. Sr. D. Aciselo Pérez Matos. Año 2024. Un tomo, 63 Pág. (17x24cms). Impr.: Cometa, S.A. 7251
11. «IMPLANTACIÓN DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS EN FARMACIA COMUNITARIA: DE LA EFICACIA A LA EFECTIVIDAD CLÍNICA». Por la Académica electa Ilustre Sra. D<sup>a</sup> Loreto Sáez-Benito Suescun. Discurso leído en el Acto de su Recepción como Académica Correspondiente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Discurso de presentación del Académico de Número Ilmo. Sr. D. Manuel Gómez Barrera. Año 2024. Un tomo, 46 Pág. (17x24cms). Impr.: Cometa, S.A. 7252
12. «IMPACTO DE LAS OLAS DE CALOR EN LA MORTALIDAD». Por el Académico de Número Ilmo. Sr. D. Manuel Gómez Barrera. Discurso leído en la solemne apertura del curso de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Año 2024. Un tomo, 31 Pág. (17x24cms). Impr.: Cometa, S.A. 7253
13. «DE LA BOTÁNICA A LA FARMACIA. BRANDING Y MERCADOTECNIA DE LA FARMACIA RÍOS HERMANOS». Por la Académica electa Ilustre Sra. D<sup>a</sup> Carmen Palos Martín. Discurso leído en el Acto de su Recepción como Académica Correspondiente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón». Discurso de presentación del Presidente y Académico de Número Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón. Año 2024. Un tomo, 64 Pág. (17x24cms). Impr.: Cometa, S.A. 7254
14. «SOSTENIBILIDAD AMBIENTAL, SOSTENIBILIDAD ALIMENTARIA Y ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES». Por el Académico electo Ilustre Sr. D. Josep Antoni Tur Marí. Discurso leído en el Acto de su Recepción como Académico Correspondiente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Discurso de presentación del Presidente y Académico de Número Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón. Año 2024. Un tomo, 38 Pág. (17x24cms). Impr.: Cometa, S.A. 7255



SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

15. «DEL DIAGNÓSTICO MICROSCÓPICO A LA PATOLOGÍA DIGITAL, MOLECULAR Y ALGORÍTMICA» Autor Excmo. Sr. D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras. Lecciones Cajal. Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social de la Universidad de Zaragoza. Año 2024. Un tomo, 33 Pág. (15x22cms). Impr.: Gistel Industrias Gráficas 7256
16. «CIENCIA, MEDICINA Y HUMANISMO. MEMORIA 2023» Fundación Lilly. Año 2024. Un tomo, 73 Pág. (17x24cms). Impr.: Zeta Impresión 7257



DISCURSOS INAUGURALES  
DESDE EL AÑO 1831 AL 2025



## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 1831 D. Eusebio Lera, *Relativo a la apertura de la Academia.*
- 1832 D. José Hernando, *La observación del Reglamento para la creación de las Reales Academias de Medicina y Cirugía es suficiente para elevar nuestra profesión al rango que ella merece.*
- 1833 D. José Villar, *Recomendar con prudencia y energía la senda que siguió el gran Hipócrates en el ejercicio de la Medicina, fundada en la constante observación y sana experiencia.*
- 1834 D. José Martínez, *Sobre las relaciones tan íntimas que hay entre las enfermedades internas y externas, y ventajas de la reunión de la medicina y cirugía.*
- 1835 D. José Ignacio Causada, *Lo importante que es para un médico el estudio del pronóstico.*
- 1836 D. Ramón Alberola, *La necesidad, utilidad y nobleza de curar y de las virtudes y conocimiento que deben adornar a los que la ejercen.*
- 1837 D. Francisco Gallego y Fraile, *Que la Medicina libre por principio no puede adherirse a otros sistemas que al de la verdad y convencimiento calificado por la experiencia de todos los tiempos.*
- 1838 D. Mariano Herrando, *Del arte de curar, su origen, su necesidad y su objeto; añadiendo por incidencia las cualidades que deben adornar a un buen profesor.*
- 1839 D. Marcos Bentrán, *La ciencia que se ocupa del bien del hombre merece el primer lugar entre todas las demás.*
- 1840 D. Roque Bello, *Medicina non ingenii humani partus est, sed temporis filia Bayl Prax Mea, en la cual se propuso probar que aún cuando el tiempo todo lo destruye y borra, no obstante permanece y permanecerá la memoria del Padre de la Medicina, el grande Hipócrates.*
- 1841 D. Francisco Gari y Boix, *La naturaleza es el manantial de la salud de los hombres.*
- 1842 D. Pablo Lozano de Ena, *La naturaleza por sí sola no verifica la curación de las enfermedades sino que necesita el auxilio y conocimiento del médico, siendo éste su director y maestro.*
- 1843 D. Manuel de la Muela y Solanas, *Los medicamentos indígenas son preferibles en la curación de las enfermedades a los exóticos.*
- 1844 D. Joaquín Melendo, *El instinto de conservación, la casualidad, la imitación, la analogía y la observación, han sido las fuentes principales de las que el hombre ha sacado el conocimiento de los medicamentos, remedios y enfermedades y de las que ha formado el rico catálogo que hoy día posee la terapéutica.*
- 1845 D. Florencio Ballarín Causada, *Explicar aquella sentencia Esperientia pavit veritatem a la historia de la Fisiología o la ciencia de la vida.*
- 1846 D. José Gea, *La observación verdadera es la base fundamental de la Medicina.*
- 1847 D. Bonifacio Carbo, *La institución de las Academias de Medicina y Cirugía cual se establecieron por el Real Decreto de 18 de agosto de 1830, es útil y necesaria a la sociedad entera y a la clase facultativa.*
- 1848 D. Manuel Goded, *Del secreto en el ejercicio de la medicina.*
- 1849 D. Vicente Lombarte, *Hacer la historia de la Medicina desde su origen presentando los varios sistemas que sobre ella se han presentado, para descender a la doctrina homeopática de Aneman, fundada por el principio de Similia similibus curantur, y concluyendo manifestando que es de todo punto inadmisibile.*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1850 D. Valero Causada, *Presentar algunas reflexiones sobre el estado de decadencia en que se haya la honrosa clase a que nos gloriamos pertenecer, investigando sus causas y procurando encontrar los medios de poner un dique, que si no se remede el mal, al menos contenga sus estragos.*
- 1851 D. Francisco Pratosi Piedrafito, *El hombre considerado como el ser más perfecto de la creación.*
- 1852 D. Manuel Fornés, *Probar lo desatendidos que se hayan los profesores que se dedican a la ciencia de curar y la necesidad que hay de que el Gobierno o S.M. mejore su posición si la Facultad a de volver al grado de esplendor que desde los tiempos más remotos ha disfrutado.*
- 1853 D. Eugenio Antonio Pellejero y Álvarez, *La verdadera Medicina es la clínica, por que es ciencia de observación.*
- 1854 D. Vicente Sasera y Sancho, *Manifestar que la higiene identificada con las ideas dominantes de las épocas que ha tenido que atravesar revela su existencia desde la más remota antigüedad.*
- 1855 D. Francisco Escudero, *Sobre las putrefacciones.*
- 1856 D. Damaso Sancho, *Descripción del cólera morbo en esta capital en los años 1854 y 1855.*
- 1857 D. Matías Pérez Moreno, *La política influye de un modo tan directo en el desarrollo de las afecciones físicas y morales que subyugan al género humano, que su valor etiológico basta por sí sólo a la consideración de todo Gobierno.*
- 1858 D. Pablo Lozano de Ena, *Que el profesor no debe ser en el ejercicio de las ciencias médicas temerario ni tímido, y sí por el contrario circunspecto y reflexivo.*
- 1859 D. Manuel de la Muela y Solanas, *In morbis longis mutet.*
- 1860
- 1861
- 1862
- 1863
- 1864 D. Florencio Ballarín y Causada, *Excelencia de la Medicina y de los Profesores que la ejercen dignamente.*
- 1865 D. Manuel Fornés, *Importancia de la medicina según el modo de ejercerla en todos tiempos demostrada por la historia.*
- 1866 D. Eugenio Antonio Pellejero y Álvarez, *La marcha, curso, duración, defunciones Z.<sup>a</sup> del cólera en esta provincia, detallando minuciosamente el cuadro estadístico de todos los pueblos respecto a las defunciones, curaciones en las diversas edades y sexos.*
- 1867 D. Vicente Sasera y Sancho, *La dignidad profesional en los diversos destinos que ocupa en la sociedad.*
- 1868 D. Damaso Sancho, *Los principios fundamentales de la Medicina, o sea, paralelo entre la Medicina antigua y moderna.*
- 1869 D. Matías Pérez Moreno, *Experiencia en Medicina.*
- 1870 No tuvo lugar por el fallecimiento de D. Gabriel Enrique García Enguita que era el Académico al que correspondía pronunciarlo.
- 1871 D. Jenaro Casas Sesé.
- 1872 D. Cipriano Barceló Badía, *Existencia de la diátesis.*
- 1873 D. Nicolás Montells y Boigas, *La teoría del desarrollo continuo, fisiológica y patológicamente considerada.*

## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 1874 D. Pascual Comín y Vera, *Conocer y determinar la calidad, los fundamentos y origen de las facultades mentales del hombre para deducir las relaciones de mutua dependencia entre el discernimiento, la conciencia, el albedrío y la realización de los actos que, sometidos por su índole al fallo de los Tribunales pueden entrañar o no penalidad.*
- 1875 D. José Redondo Lostalé, *Dadas las diferencias que existen entre el hombre y la mujer ¿debe modificarse la legislación hasta ponerla en consonancia con estas diferencias?*
- 1876 D. Vicente Almenara y Almenara, *De los perjuicios que irrogan, tanto a la humanidad doliente como a la clase médica en general, las instrucciones, y los titulados específicos, considerados como medicamentos universales.*
- 1877 D. Antonio Escartín y Vallejo, *Algo sobre la higiene de los enajenados.*
- 1878 D. Gregorio Antonino García y Hernández, *Breve exposición de las leyes de la energía y de sus principales aplicaciones a los cuerpos vivos.*
- 1879 D. Eduardo Fornés Gallart, *Experimentación toxicológica.*
- 1880 D. Ildefonso Ferrer y Ferrer, *Del origen de la sífilis.*
- 1881 D. Ramón Lapuente Pano, *De la influencia de las formas de Gobierno en la constitución físico-moral y en la salud de los pueblos.*
- 1882 D. Gregorio Arbuniés y Espinosa, *Algunas consideraciones sobre el suicidio y sus causas.*
- 1883 No se celebró por estar la Academia cerrada.
- 1884 D. Francisco Criado y Aguilar, *Fuerza o naturaleza medicatriz.*
- 1885 D. Salustiano Fernández de la Vega, *La última aspiración de la teoría parasitaria.*
- 1886 D. Raimundo García Quintero, *La lactancia mercenaria es nociva en general.*
- 1887 D. Francisco Blas Urzola y Marcén, *Diferencias que existen entre la fiebre traumática, la septicemia y la puobemia para deducir si son una o tres enfermedades diferentes.*
- 1888 D. Manuel Gascón Román, *La regeneración de la especie humana.*
- 1889 D. Pablo Sen y Serón, *La clínica y el parasitismo.*
- 1890 D. Juan E. Iranzo Simón, *La mortalidad en los niños de Zaragoza.*
- 1891 D. Félix Cerrada Martín, *Algunas consideraciones acerca de la compensación físico-patológica.*
- 1892 D. Nicolás Montels y Bohigas, *La crisis ante la ciencia moderna.*
- 1893 D. Manuel Simeón Pastor y Pellicer, *Los tónicos del corazón.*
- 1894 D. Agustín Ibáñez Yanguas, *La inmunidad en las enfermedades infecciosas.*
- 1895 D. Nicolas Manuel Olivar Serrano, *La rabia humana.*
- 1896 D. Mariano Berdejo y Carrera, *El paludismo.*
- 1897 D. Hipólito Fiaren y Andrés, *El peligro del tuberculoso es hacerse tísico.*
- 1898 D. Pedro Aramburuy Altuna, *Algunas consideraciones sobre las energías cósmicas y su relación con las energías de los seres vivos.*
- 1899 D. Juan Lite y Ara, *La cura de, o por la altura, en los Pirineos de Aragón.*
- 1900 D. Pedro Moyano Moyano, *La tuberculosis bacilar de Koch en los animales domésticos, considerada bajo el doble punto de vista de la policía sanitaria y de la higiene alimenticia del hombre.*
- 1901 D. José Antonio Dossat Monzón, *Del aire atmosférico, según se le conceptuaba a principios del siglo XIX, y hasta qué punto se le conoce al comenzar el XX.*
- 1902 D. Carlos Navarro Ballarín, *La importancia que merece el estudio bacteriológico, en el diagnóstico.*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1903 D. Agustín García Julián, *La intubación laríngea en el Croup.*
- 1904 D. Serapio Pérez López, *Progreso intelectual del hombre.*
- 1905 D. Ramón Bosqued García, *Química de la célula viva.*
- 1906 D. Mariano Muñoz Redondo, *Infecciones que se asocian con frecuencia.*
- 1907 D. Juan Bastero Lerga, *El médico en las cuestiones de Derecho.*
- 1908 D. Luis del Río de Lara, *El pretendido agente causal de la sífilis.*
- 1909 D. Vicente Lafuerza y Erro. *El problema de la curación de la tuberculosis en el momento actual.*
- 1910 D. Atanasio Claver Bello. *La fisioterapia en el siglo XX.*
- 1911 D. Julián Guallar Torres. *Oftalmoscopio y su importancia.*
- 1912
- 1913 D. Augusto García Burriel, *Algunos estados fisiológicos y patológicos modificativos de la responsabilidad.*
- 1914 D. Constantino Ríos Sáinz, *Opoterapia.*
- 1915 D. Patricio Borobio Díaz, *Estudio médico del Fuero de Teruel.*
- 1916 D. Baldomero Berbiela Jordana, *La Fanera pilosa.*
- 1917 D. Pedro Ramón y Cajal, *Meras consideraciones de anatomía patológica de los cánceres.*
- 1918 D. Ángel Abós Ferrer, *La emoción y su importancia etiológica.*
- 1919
- 1920
- 1921 D. Agustín Ibáñez Yanguas, *Bases de la Puericultura.*
- 1922 D. Nicolás Manuel Olivar Serrano, *Investigaciones actuales acerca de la leche.*
- 1923
- 1924 D. José Sampietro Galligo, *Razonamiento.*
- 1925 D. Ricardo Royo Villanova, *Secuelas extra piramidales de la llamada encefalitis letárgica.*
- 1926 D. Eduardo Pastor Guillén, *La cura de sol.*
- 1927 D. Joaquín Aznar Molina, *Juicio crítico acerca de Laënnec, su obra y la exploración moderna.*
- 1928 D. Francisco Oliver Rubio, *Nefritis y Nefrosis.*
- 1929 D. Juan Lite Ara, *Algunos hechos e ideas sobre diagnóstico preclínico, pronóstico y terapia de la tuberculosis, y otros que tienen o pueden tener importancia en la patogenia del cáncer.*
- 1930 D. Federico Vallés García, *El pan.*
- 1931 D. Mariano Pin Novellas. *Aspecto farmacéutico, químico e industrial de la destilación de Iagnitos.*
- 1932 D. Manuel Iñigo Nougés. *Porvenir de la cirugía en la guerra de la tercera dimensión.*
- 1933 D. Ricardo Horno Alcorta. *El buen gusto en medicina.*
- 1934 D. Félix García López, *Ejercicio de la profesión farmacéutica.*
- 1935 D. Víctor Marín Corralé, *La música como agente terapéutico.*
- 1936 D. Vicente Serafín Gómez Salvo, *Birth-control y eugenesia: el método de Ogino.*
- 1937 D. Eduardo de Gregorio García Serrano, *La pelagra (mal de la rosa).*
- 1938 D. Mariano Alvira Lasierra, *Valor de la intervención del médico libre en la solución del problema social de la tuberculosis.*



## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 1939 D. Ángel Marín Corralé, *La fiebre Quintana de His en la guerra de España.*
- 1940 D. Joaquín Midón Andía, *Origen y evolución de la Farmacia.*
- 1941 D. Antonio Gota Galligo, *Apuntes para el estudio del abastecimiento de aguas de Zaragoza.*
- 1942 D. Rafael Fernández García, *Animae in chirurgia.*
- 1943 D. Pedro Galán Bergua, *Los leprosos de Cristo.*
- 1944 D. Aniceto Bercial González, *El servicio de limpieza urbana y su aspecto sanitario.*
- 1945 D. Antonio Lorente Sanz, *Contrastes en la historia de las infecciones de los niños.*
- 1946 D. José Conde Andrés, *El principio de finalidad en las ciencias médicas y biológicas.*
- 1947 D. José Giménez Gacto, *La municipalización del abastecimiento de leche en Zaragoza.*
- 1948 D. Modesto Marquín e Isasi, *Higiene y Sanidad.*
- 1949 D. Antonio Val-Carreres Gotor, *Consideraciones al tratamiento de la litiasis del colédoco.*
- 1950 D. Pedro Ramón Vinós, *Elogio de la Medicina.*
- 1951 D. Antero Noailles Pérez, *Diátesis en Pediatría.*
- 1952 D. Emiliano Echeverría Martínez, *Vivimos más, pero envejecemos antes. (Comentarios sobre la vejez).*
- 1953 D. Tomás Lerga Luna, *Reflexiones y comentarios acerca de la especialidad electrocardiológica.*
- 1954 D. Julio Ariño Cenzano, *Cómo oímos y por qué no oímos.*
- 1955 D. Ricardo Lozano Blesa, *Enfermo y cirujano ante la intervención quirúrgica.*
- 1956 D. Juan José Rivas Bosch, *Cincuenta años de profesión médica en Zaragoza.*
- 1957 D. José M<sup>o</sup>. Andrés Asensio, *Veintidós años de lucha antituberculosa. (Evolución en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar).*
- 1958 D. Mariano Mateo Tinao, *Tendencias actuales en terapéutica.*
- 1959 D. Valentín Pérez Argilés, *Homosexualidad.*
- 1960 D. Ricardo Horno Liria, *La prensa médica, su función y su alcance.*
- 1961 D. José Anós Aznar, *Bromatología y artes figurativas.*
- 1962 D. Enrique de la Figuera y Benito, *La vejez y el envejecimiento.*
- 1963 D. Antonio Valcarreres Ortiz, *La evolución de la cirugía cardíaca.*
- 1964 D. Ramón Rey Ardid, *El mundo actual visto por un psiquiatra.*
- 1965 D. Eduardo Respaldiza Ugarte, *Hambre, calidad y economía de los alimentos del hombre.*
- 1966 D. Antonio Zubiri Vidal, *El cáncer en Zaragoza.*
- 1967 D. Joaquín Aznar García, *La nueva biología y el porvenir del hombre.*
- 1968 D. José Oca Pastor, *Antibióticos con estructura beta-lactámica en su molécula.*
- 1969 D. Ramón Celma Bernal, *Limitación de la natalidad.*
- 1970 D. Fernando Civeira Otermin, *Algunos aspectos del hombre del futuro.*
- 1971 D. Alejandro Palomar Palomar, *Manifestaciones oculares en la vejez. (Gerontología oftalmológica).*
- 1972 D. Manuel Roncalés Cativiela, *Problemas perinatales.*
- 1973 D. José M. Bermejo Correa, *Sorderas infantiles.*
- 1974 D. José Escolar García, *Reflexiones en torno al estado actual de nuestra enseñanza médica universitaria.*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1975 D. Francisco Romero Aguirre, *Cirugía selectiva de sustitución vesical*.
- 1976 D. Fernando Zubiri Vidal, *Aportaciones a la Historia de la Real Academia de Medicina de Zaragoza*.
- 1977 D. Francisco Marín Górriz, *La medicina nuclear, especialidad médica*.
- 1978 D. Eduardo Teixeira Gracianeta, *El giro de la lucha contra la esterilidad. (Hacia los anticonceptivos y el aborto)*.
- 1979 D. Ricardo Malumbres Logroño, *La edad crítica en el hombre (el climaterio masculino)*.
- 1980 D. Fernando Orensanz Gutierrez, *Consideraciones sobre la involución del aparato dentario y mandibular*.
- 1981 D. Rafael Gómez-Lus, *Tosferina*.
- 1982 D. Javier Samitier Azparren, *El balneario de Fitero «Virrey Palafox»*.
- 1983 D. Manuel González González, *Omnipresencia y simbología de la mano en el lenguaje, el gesto, el arte y la cirugía*.
- 1984 D. José M<sup>o</sup>. Martínez-Peñuela García, *Conservación con Huarte de San Juan*.
- 1985 D. Ignacio Ferreira Montero, *Sobre las palpitaciones*.
- 1986 D. Ángel Sánchez Franco, *Zoonosis transmitidas a través de los alimentos*.
- 1987 D. Manuel Catalán Calvo, *El problema de la alimentación humana. Medidas para mejorarla*.
- 1988 D. Manuel Fiaren Guillén, *Contribución española a la enseñanza de sordomudos*.
- 1989 D. Carlos Cuchí de la Cuesta, *La familia*.
- 1990 D. Andrés Pie Jordá, *La sabiduría del cuerpo*.
- 1991 D. Vicente Calatayud Maldonado, *Cerebro, erotismo y amor*.
- 1992 D. Justiniano Casas Peláez, *El origen de los elementos químicos*.
- 1993 D. Narciso Murillo Ferrol, *Connotaciones biológicas del lenguaje*.
- 1994 D. René Sarrat Torreguitart, *Aspectos deontológicos de la relación médico-enfermo*.
- 1995 D. José Manuel Gómez Beltrán, *Investigaciones sobre la prolongación de la vida. Valoración epistemológica. Repercusiones y expectativas*.
- 1996 D. Vicente Ferreira Montero, *Cirugía en el paciente anciano*.
- 1997 D. Carlos Val-Carreres Guinda, *La disección ultrasónica en cirugía hepatobiliar*.
- 1998 D. Fernando Seral Íñigo, *Cirugía ortopédica y traumatología hacia el siglo XXI*.
- 1999 D. Antonio Seva Díaz, *Salud y enfermedades psiquiátricas en los albores del siglo XXI*.
- 2000 D. Manuel Bueno Sánchez, *Bioética y Pediatría*.
- 2001 D<sup>a</sup>. Caridad Sánchez Acedo, *Contribución de la Parasitología a la Salud Pública*.
- 2002 D. Fernando Solsona Motrel, *Don Santiago, y Cierra, España*.
- 2003 D. Fernando Tormo García, *Consideraciones en torno a la Eutanasia*.
- 2004 D. Heraclio Martínez Hernández, *Cuadros de una exposición*.
- 2005 D. José Manuel Martínez Lage, *Enfermedad de Alzheimer: Vislumbrando su curación*.
- 2006 D. Francisco José Gaudó Gaudó, *Ingeniería Sanitaria y Medicina*.
- 2007 D. Eduardo Coscolín Fuertes, *Defensa de la Odontostomatología*.
- 2008 D. José Antonio Bascuas Asta, *Evolución histórica del concepto de Anatomía Patológica*.
- 2009 D. Ricardo Lozano Mantecón, *El dominio de la reacción biológica a la agresión quirúrgica: La móvil frontera del cirujano moderno*.
- 2010 D. Luis Miguel Tobajas Asensio, *El legado de María Skłodowska-Curie en la medicina. Cien años del Instituto Curie en la lucha contra el cáncer*.

## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 2011 D. Gregorio García Julián, *La Anatomía Patológica en Aragón.*
- 2012 D. Héctor Vallés Varela, *La historia del implante coclear en Aragón.*
- 2013 D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado, *Envejecer: Cuando, por qué, como.*
- 2014 D. José Ángel Cristóbal Bescós, *Cirugía de la catarata. De la reclinación al láser.*
- 2015 D. José María Civeira Murillo, *Salud: amigo y enemigo de la mente en desarrollo.*
- 2016 D. Alfredo Milazzo Estefanía, *Sostenibilidad del sistema sanitario español: del racionalismo planificador a la tan manida gestión clínica.*
- 2017 D. Miguel Andérix López, *El caos y la medicina.*
- 2018 D. Ignacio Andres Arribas, *Evolución de la farmacia hospitalaria aragonesa en el último medio siglo. Historia con dos figuras: José Oca Pastor y Mercedes Mendaza Beltrán.*
- 2019 D. José Ignacio Castaño Lasosa, *Retos y desafíos de los Servicios Sanitarios Públicos en el Altoaragón.*
- 2020 D. Feliciano J. Ramos Fuentes, *Quo vadis Genoma?*
- 2021 D. Mariano Mateo Arrizabalaga, *Bases anatómicas y fisiológicas de la analgesia farmacológica.*
- 2022 D. Arturo Vera Gil, *Memoria y Aprendizaje: la base de la eficiencia del cerebro humano.*
- 2023 D. Javier Martínez Ubieto, *Anestesia y neurociencia.*
- 2024 D. Juan Pié Juste. *Tras el origen del sapiens: genomas, mitos y leyendas.*
- 2025 D. Francisco Javier Castillo García. *Las biopelículas microbianas y su papel en patología humana.*



INGRESOS DESDE 1832 AL 2024  
CONTIENE: EL NOMBRE DEL ACADÉMICO  
QUE INGRESÓ, DEL QUE LE CONTESTÓ  
Y EL TÍTULO DEL DISCURSO DE INGRESO



SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 1832 D. FRANCISCO GARI Y BOIX.  
Discurso: *«El Cáncer»*.
- 1832 D. PABLO LOZANO DE ENA.  
Discurso: *«Descripción sucinta de la fiebre llamada tifoidea, o sea, el tífus epidémico, en la cual se hace ver que se consiguen más ventajas para su curación con el plan antiflogístico que no con el estimulante o antipútrido generalmente»*.
- 1833 D. MANUEL DE LA MUELA SOLANAS.  
Discurso: *«Si es importante en el hombre la observación de la marcha majestuosa de la naturaleza en sus obras admirables»*.
- 1834 D. JOAQUÍN MELENDO ORTÍZ.  
Discurso: *«La Apoplejía»*.
- 1840 D. FLORENCIO BALLARÍN CAUSADA.  
Discurso: *«La acción misma, simultánea y recíproca del sistema nervioso»*.
- 1840 D. JOSÉ GEA.
- 1840 D. BONIFACIO CARBÓ.
- 1841 D. JOSÉ BOIRA ROMERO.
- 1841 D. MANUEL GODED.
- 1843 D. DIEGO LANUZA.  
Discurso: *«Es difícil clasificar ciertas enfermedades, cuando la causa que las produce es la existencia de lombrices en el canal intestinal»*.
- 1843 D. VICENTE LOMBARTE.  
Discurso: *«Contusiones y heridas craneales»*.
- 1843 D. VALERO CAUSADA.  
Discurso: *«El estudio de las ciencias naturales es de una necesidad indispensable al profesor de la ciencia de curar»*.
- 1844 D. FRANCISCO PRATOSI PIEDRAFITA.
- 1844 D. JOSÉ ROMAGOSA.
- 1844 D. ANTONIO VIETA.
- 1844 D. ANDRÉS DE LA ORDEN.
- 1844 D. FRANCISCO CRIADO AGUILAR.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1845 D. MANUEL FORNÉS.  
Discurso: *«Para dirigir científicamente un enfermo debe el médico tener muy en cuenta todas y cada una de las circunstancias, del mismo modo que las de la enfermedad que le aqueja».*
- 1845 D. VICENTE SASERA SANCHO.  
Discurso: *«Al importante estudio de la Anatomía Patológica se deben los principales adelantos que la Medicina ha hecho en estos últimos tiempos».*
- 1845 D. EUGENIO ANTONIO PELLEJERO ÁLVAREZ.  
Discurso: *«Las enfermedades llamadas propiamente hereditarias, tan sólo pueden transmitirse por la vía de generación; su desarrollo no se efectúa igualmente en todas las edades ni épocas de la vida, porque pende de la energía orgánica, y fuerza predispositiva, en combinación de acción, con las causas ocasionales».*
- 1845 D. CELESTINO LOSCOS NADAL.  
Discurso: *«Las indicaciones que deben tenerse presentes para la administración de los diferentes baños, tanto generales como parciales, ya como método higiénico, ya como terapéutico».*
- 1849 D. FRANCISCO ESCUDERO.  
Discurso: *«Investigación de la naturaleza íntima del cáncer».*
- 1849 D. DÁMASO SANCHO.  
Discurso: *«Memoria sobre los medios de exploración del útero».*
- 1849 D. MATÍAS PÉREZ MORENO.  
Discurso: *«Patología médica sobre la fiebre tifoidea y tifo».*
- 1850 D. SANTIAGO LOZANO BELTRÁN.  
Discurso: *«Las ventajas que se reportan de la esterilización aplicada convenientemente y teniendo presentes las contraindicaciones en el tratamiento de ciertos dolores neurálgicos».*
- 1851 D. MARTÍN BALLARÍN.  
Discurso: *«Las profesiones liberales consideradas en sus relaciones con la higiene y el orden social».*
- 1859 D. JENARO CASAS SESÉ.  
Discurso: *«De la apreciación de la Anatomía Patológica en su relación con la Filosofía Clínica».*
- 1859 D. VICTORIANO CAUSADA.  
Discurso: *«El cáncer».*
- 1860 D. GABRIEL ENRIQUE GARCÍA ENGUITA.  
Discurso: *«Las enajenaciones mentales».*
- 1863 D. CIPRIANO BARCELÓ GARCÍA.  
Discurso: *«Hay muchas enfermedades que se transmiten de padres a hijos por vía de generación».*



## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 1863 D. NICOLÁS MONTELLS BOHÍGAS.  
Discurso: *«Dificultades de una Ley fundamental de la terapéutica».*
- 1864 D. PASCUAL COMÍN VERA.  
Discurso: *«Reflexiones generales sobre la flogosis y conjunto funcional que la emite, la acompaña, la persigue y la sigue; diversos tratamientos que se formulan en estos casos, cuando el nombre de inflamación se limita a ciertos órganos y vísceras, y casos de aplicación de las emisiones sanguíneas y revulsivos».*
- 1864 D. JOSÉ REDONDO LOSTALÉ.  
Discurso: *«Abolición de los unguentos en el tratamiento de las úlceras».*
- 1870 D. FRANCISCO ARPAL DAINA.  
Discurso: *«De la inodulación, sus caracteres, deformidades, afecciones y tratamiento».*
- 1870 D. VICENTE ALMENARA ALMENARA.  
Discurso: *«Importancia para los efectos legales distinguir o diferenciar con la precisión posible las apreciaciones mentales de sus simulaciones».*
- 1870 D. ANTONIO ESCARTÍN VALLEJO.  
Discurso: *«Apuntes históricos acerca de los locos, principalmente en España, reseña del Manicomio de esta ciudad y necesidad de construir con arreglo a los adelantos de la ciencia».*
- 1870 D. AGUSTÍN EDUARDO FORNÉS GALLART.  
Discurso: *«Se debe en medicina legal, ajustándose a los conocimientos científicos de la época, admitir la posibilidad de combustionarse espontáneamente un sujeto».*
- 1870 D. GREGORIO ANTONINO GARCÍA HERNÁNDEZ.  
Discurso: *«Estudio crítico sobre las relaciones entre la voluntad y la inteligencia consideradas bajo el aspecto médico-legal».*
- 1870 D. ILDEFONSO FERRER FERRER.  
Discurso: *«Diabetes sacarina, considerada bajo el criterio químico».*
- 1875 D. RAMÓN LAFUENTE PANO.  
Discurso: *«Estudio de los diferentes glóbulos que circulan en la sangre, su formación en el feto; su reproducción en el adulto y papel que desempeñan en la economía».*
- 1875 D. GREGORIO ARBUNIÉS ESPINOSA.  
Discurso: *«La muerte senil».*
- 1876 D. JOAQUÍN GIMENO FERNÁNDEZ VIZARRA.  
Discurso: *«Además de ser un medio interior que pone en relación los elementos anatómicos con el mundo exterior que rodea al organismo, es la sangre el escenario de un gran número de movimientos vitales».*
- 1876 D. ANDRÉS MARTÍNEZ MARTÍN.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1878 D. SALUSTIANO FERNÁNDEZ DE LA VEGA.
- 1879 D. RAIMUNDO GARCÍA QUINTERO.  
Discurso: «*Las indicaciones*».
- 1879 D. JOSÉ AGUILAR EXPÓSITA.
- 1880 D. PABLO SEN SERÓN.
- 1880 D. MANUEL GASCÓN ROMÁN.
- 1880 D. JUAN ENRIQUE IRANZO SIMÓN.  
Discurso: «*Criterio que debe adoptarse para la definición de la noción enfermedad*».
- 1880 D. FRANCISCO BLAS URZOLA MARCÉN.  
Discurso: «*Blenorragia uretral en el hombre*».
- 1880 D. FÉLIX CERRADA MARTÍN.
- 1880 D. PEDRO ARAMBURU ALTUNA.  
Discurso: «*Historia de la anatomía y su importancia en los conocimientos medicoquirúrgicos*».
- 1881 D. FÉLIX ARAMENDÍA BOLEA.
- 1882 D. MANUEL SIMEÓN PASTOR PELLICER.
- 1884 D. NICOLÁS MANUEL OLIVAR SERRANO.  
Discurso: «*Algo acerca de los estados morbosos de la vejez*».
- 1884 D. AGUSTÍN IBÁÑEZ YANGUAS.  
Discurso: «*Concepto de la fiebre puerperal y de todas las enfermedades del puerperio en general*».
- 1885 D. FRANCISCO JOAQUÍN DELGADO ALBA.
- 1885 D. MARIANO BERDEJO CARRERA.
- 1885 D. MARCELINO BALDOMERO BERBIELA JORDANA.
- 1886 D. FERNANDO POLO GIRALDO.
- 1886 D. HIPÓLITO FAIREN ANDRÉS.
- 1886 D. MANUEL ALONSO LÓPEZ SAÑUDO.
- 1890 D. JUAN LÍTE ARA. Contesta: D. FÉLIX CERRADA MARTÍNEZ.  
Discurso: «*Concepto e importancia de la higiene en la época actual*».
- 1890 D. PÍO CERRADA MARTÍN. Contesta: D. GREGORIO ARBUNIÉS ESPINOSA.  
Discurso: «*Influencia de la luz en la vida de las plantas*».

## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 1893 D. PEDRO MOYANO Y MOYANO. Contesta: D. PEDRO ARAMBURU Y ALTUNA.  
Discurso: *«El calor como origen de la energía muscular o fuerza contráctil de los músculos».*
- 1893 D. PATRICIO BOROBIO DÍAZ  
Discurso: *«La mortalidad de los niños en Zaragoza (sus causas, sus remedios)».*
- 1894 D. JOSÉ ANTONIO DOSSET MONZÓN. Contesta: D. HIPÓLITO FAIREN ANDREU.  
Discurso: *«Importancia de la micrografía en la Farmacia».*
- 1895 D. CARLOS NAVARRO BALLARÍN.  
Discurso: *«Alteraciones y adulteraciones de las sustancias alimenticias».*
- 1896 D. AGUSTÍN GARCÍA JULIÁN.  
Discurso: *«La traqueotomía, sus indicaciones y sus resultados en el croup».*
- 1896 D. SERAPIO PÉREZ LÓPEZ.  
Discurso: *«Concepto de la antisepsia médica».*
- 1896 D. LUIS DEL RÍO Y DE LARA. Contesta: D. RAIMUNDO GARCÍA QUINTERO.  
Discurso: *«Los primeros casos de Actinomicosis estudiados en España».*
- 1897 D. JUAN RAMÓN BOSQUED GARCÍA  
Discurso: *«Importancia de las sustancias albuminoideas».*
- 1897 D. MARIANO NUÑOZ REDONDO. Contesta: D. JUAN ENRIQUE IRANZO SIMÓN.  
Discurso: *«Profilaxis de la tuberculosis en Zaragoza».*
- 1899 D. JUAN BASTERO LERGA. Contesta: D. PEDRO MOYANO MOYANO.  
Discurso: *«Condiciones especiales del aparato urinario que contribuyen a su finalidad fisiológica en la economía».*
- 1901 D. VICTORINO SIERRA LOMBÁS. Contesta: D. PEDRO ARAMBURU Y ALTUNA.  
Discurso: *«La seroterapia o el suero hemático, como medio preventivo o curativo de algunas enfermedades infecciosas y en especial de la difteria».*
- 1901 D. VICENTE LAFUERZA ERRO.  
Discurso: *«Variedades morfológicas de la célula nerviosa».*
- 1902 D. ANASTASIO CLAVER BELLO.  
Discurso: *«Electrolisis quirúrgica».*
- 1903 D. JULIÁN GUALLAR TORRES.  
Discurso: *«Midriasis, miosis; midriáticos, mióticos».*
- 1903 D. RICARDO LOZANO MONZÓN. Contesta: D. MANUEL GASCÓN ROMÁN.  
Discurso: *«Las úlceras del estómago desde el punto de vista quirúrgico».*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1906 D. LORENZO LÓPEZ SAÑUDO.  
Discurso: *«Estudios críticos de la medicina traumatológica. Los cementerios y enterramientos en Zaragoza».*
- 1907 D. AUGUSTO GARCÍA BURRIEL.  
Discurso: *«Locuras sin delirio».*
- 1911 D. CONSTANTINO RÍOS SAINZ. Contesta: RAMÓN BOSQUED GARCÍA.  
Discurso: *«Los metales coloidales».*
- 1914 D. PEDRO RAMÓN Y CAJAL. Contesta: D. AGUSTÍN IBÁÑEZ YANGUAS.  
Discurso: *«Fiebre de Malta en Aragón».*
- 1915 D. ALEJANDRO PALOMAR DE LA TORRE.  
Contesta: D. MARIANO MUÑOZ REDONDO  
Discurso: *«Contribución al estudio de las neuritis ópticas toxicomedicamentosas 606 (Salvarsán)».*
- 1915 D. ÁNGEL ABÓS FERRER. Contesta: D. PEDRO ARAMBURU ALTUNA  
Discurso: *«Modernas doctrinas sobre farmacodinamia de las aguas mineromedicinales naturales».*
- 1922 D. JOSÉ SAMPIETRO GÁLLIGO. Contesta: D. MARIANO BERDEJO CORREA.  
Discurso: *«Influencia de la educación física en la potencialidad de los pueblos».*
- 1922 D. RICARDO ROYO VILLANOVA. Contesta: D. ALEJANDRO PALOMAR DE LA TORRE.  
Discurso: *«Las conveniencias postencefálicas que se observan con tanta frecuencia después de la gripe».*
- 1924 D. EDUARDO PASTOR GUILLÉN. Contesta: D. ÁNGEL ABÓS FERRER.  
Discurso: *«Cáncer gástrico y rayos X».*
- 1925 D. JOAQUÍN AZNAR MOLINA. Contesta: D. JOSÉ SAMPRIETO GÁLLIGO.  
Discurso: *«Las orientaciones de la Medicina y sus modernas adquisiciones científicas».*
- 1925 D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.  
Contesta: D. MARCELINO BALDOMERO BERBIELA  
Discurso: *«El simpático y la endocrinología».*
- 1928 D. FEDERICO VALLÉS GARCÍA. Contesta: D. JUAN LITE ARA.  
Discurso: *«Estudio químico-bacteriológico de las aguas residuales en Zaragoza y su depuración».*
- 1928 D. MARIANO PIN NOVELLAS. Contesta: D. PEDRO RAMÓN Y CAJAL.  
Discurso: *«Ensayo de agrupación serial de las sustancias orgánicas, en su aspecto farmacológico».*
- 1929 D. JERÓNIMO FÉLIX GARCÍA LÓPEZ. Contesta: D. JOSÉ SAMPRIETO GÁLLIGO.  
Discurso: *«Estudios críticos de Farmacología».*
- 1929 D. MANUEL ÍÑIGO NOUGUÉS. Contesta: D. PATRICIO BOROBIO DÍAZ.  
Discurso: *«El shock traumático».*

## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 1929 D. RICARDO HORNO ALCORTA. Contesta: D. MANUEL IÑIGO NOUGUÉS.  
Discurso: *«El cáncer en el momento actual».*
- 1930 D. VICENTE SERAFÍN GÓMEZ SALVO.  
Contesta: D. ALEJANDRO PALOMAR DE LA TORRE.  
Discurso: *«Historia sanitaria de Zaragoza».*
- 1930 D. VÍCTOR MARÍN CORRALÉ. Contesta: D. RICARDO HORNO ALCORTA  
Discurso: *«Tratamiento del Cáncer y del lupus externos cutáneo mucosos mediante la aplicación de los rayos X o radioterapia».*
- 1930 D. EDUARDO DE GREGORIO GARCÍA SERRANO.  
Contesta: D. ÁNGEL ABÓS FERRER.  
Discurso: *«Profilaxis médico-social de la sífilis».*
- 1931 D. MARIANO ALVIRA LASIERRA. Contesta: D. RICARDO ROYO VILLANOVA.  
Discurso: *«Mis aportaciones al estudio clínico de la pulmonía».*
- 1931 D. JOAQUÍN MIDÓN Y ANDÍA. Contesta: D. EDUARDO PASTOR GUILLÉN.  
Discurso: *«Utilidad para el farmacéutico del conocimiento y estudio de las vitaminas (especialmente de la vitamina D en su pobre aspecto sanitario y comercial».*
- 1931 D. ÁNGEL MARÍN CORRALÉ. Contesta: D. VICENTE GÓMEZ SALVO.  
Discurso: *«Estudio químico y terapéutico del ozono».*
- 1931 D. JOSÉ CONDE ANDREU. Contesta: D. ÁNGEL MARÍN CORRALÉ.  
Discurso: *«El principio de la unidad individual».*
- 1931 D. ANTONIO GOTA GÁLLIGO.  
Contesta: D. EDUARDO DE GREGORIO GARCÍA-SERRANO.  
Discurso: *«Análisis químico de las aguas de abastecimiento de Zaragoza».*
- 1932 D. RAFAEL FERNÁNDEZ GARCÍA. Contesta: D. RICARDO LOZANO MONZÓN.  
Discurso: *«Notas al cateterismo ureteral endoscópico».*
- 1932 D. FRANCISCO CEPA GARCÍA. Contesta: D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.  
Discurso: *«Valor diagnóstico de los rayos X en patología digestiva».*
- 1932 D. ANICETO BERCIAL GONZÁLEZ. Contesta: D. ÁNGEL ABÓS FERRER.  
Discurso: *«Clorificación de las aguas residuales».*
- 1932 D. PEDRO GALÁN BERGUA. Contesta: D. VÍCTOR MARÍN CORRALÉ.  
Discurso: *«Algunas consideraciones sobre tuberculosis infantil».*
- 1934 D. ANTONIO LORENTE SANZ. Contesta: D. JOAQUÍN AZNAR MOLINA.  
Discurso: *«Problemas químicos de la medicina infantil».*

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1935 D. JOSÉ ANTONIO GIMÉNEZ GACTO. Contesta: D. PEDRO GALÁN BERGUA.  
Discurso: «*Bosquejo histórico de la veterinaria*».
- 1935 D. MODESTO MARQUÍNEZ ISASI. Contesta: D. JOAQUÍN MIDÓN Y ANDÍA.  
Discurso: «*Segunda fase del conocimiento de las vitaminas*».
- 1937 D. ANTONIO VAL-CARRERES GOTOR. Contesta: D. RAFAEL FERNÁNDEZ GARCÍA.  
Discurso: «*Estado actual de la cirugía de la úlcera duodenal*».
- 1938 D. PEDRO RAMÓN VINOS. Contesta: D. ÁNGEL MARÍN CORRALÉ.  
Discurso: «*Datos histopatológicos sobre el crecimiento del carcinoma*».
- 1939 D. ANTERO NOAILLES PÉREZ. Contesta: D. PEDRO GALÁN BERGUA.  
Discurso: «*Características de las infecciones en los niños de pecho*».
- 1939 D. JUAN SÁNCHEZ COZAR. Contesta: D. RICARDO HORNO ALCORTA.  
Discurso: «*Bases sobre que descansa la cirugía del simpático y algunas indicaciones de la misma*».
- 1940 D. EMILIANO ECHEVERRÍA MARTÍNEZ. Contesta: D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.  
Discurso: «*Fisiopatología de las vías biliares*».
- 1940 D. CIPRIANO AGUILAR ESTEBAN. Contesta: D. FÉLIX GARCÍA LÓPEZ.  
Discurso: «*Aprovechamiento nacional de plantas medicinales*».
- 1943 D. TOMÁS LERGA LUNA. Contesta: D. ÁNGEL MARÍN CORRALÉ.  
Discurso: «*Algunas consideraciones sobre la interpretación de las imágenes radiológicas*».
- 1944 D. JULIO ARIÑO CENZANO. Contesta: D. ANTONIO VAL-CARRERES.  
Discurso: «*Los traumatismos de la nariz*».
- 1944 D. RICARDO LOZANO BLESA. Contesta: D. EDUARDO PASTOR GUILLÉN.  
Discurso: «*Achalasia de esófago*».
- 1945 D. JUAN JOSÉ RIVAS BOSCH. Contesta: D. RICARDO HORNO ALCORTA.  
Discurso: «*Estudio sobre la fiebre tifoidea*».
- 1946 D. MARIANO MATEO TINAO. Contesta : D. TOMÁS LERGA LUNA.  
Discurso: «*Evolución de la terapéutica*».
- 1946 D. JOSÉ M<sup>a</sup> ANDRÉS ASENSIO. Contesta: D. EMILIANO ECHEVERRÍA MARTÍNEZ.  
Discurso: «*Estado actual de la cirugía de la tuberculosis pulmonar*».
- 1947 D. VALENTÍN PÉREZ ARGILÉS. Contesta: D. ANTONIO LORENTE SANZ.  
Discurso: «*Los modernos tratamientos en la enrucijada psiquiátrica actual*».
- 1950 D. RICARDO HORNO LIRIA. Contesta: D. PEDRO GALÁN BERGUA.  
Discurso: «*Agenesia (La crisis social de la natalidad en nuestra época)*».

## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 1950 D. ENRIQUE DE LA FIGUERA. Contesta: D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.  
Discurso: «*El problema de la linfogranulomatosis maligna*».
- 1950 D. JOSÉ ANÓS AZNAR. Contesta: D. MODESTO MARQUÍNEZ E ISASI.  
Discurso: «*Bosquejo de evolución bromatológica*».
- 1953 D. RAMÓN REY ARDID. Contesta: D. VALENTÍN PÉREZ ARGILÉS.  
Discurso: «*La higiene mental en la lucha contra las toxicomanías*».
- 1953 D. ANTONIO VAL-CARRERES ORTIZ. Contesta: D. EMILIANO ECHEVERRÍA.  
Discurso: «*Clínica y terapéutica de las gastrorragias por ulcus*».
- 1956 D. EDUARDO RESPALDIZA UGARTE. Contesta: D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.  
Discurso: «*Apunte de la doctrina veterinaria higio-sanitaria de inspección y análisis de alimentos*».
- 1957 D. ANTONIO ZUBIRI VIDAL.  
Contesta: D. EDUARDO DE GREGORIO Y GARCÍA SERRANO.  
Discurso: «*Crítica y alabanza de la dermatología*».
- 1958 D. JOAQUÍN AZNAR GARCÍA. Contesta: D. RAMÓN REY ARDID.  
Discurso: «*La enfermedad...ese concepto abstracto*».
- 1959 D. JOSÉ OCA PASTOR. Contesta: D. JOAQUÍN MIDÓN ANDÍA.  
Discurso: «*Fármacos con núcleo derivado del ciclo pentano perhidro-fenantreno*».
- 1960 D. FERNANDO CIVEIRA OTERMÍN . Contesta: D. FRANCISCO OLIVER RUBIO.  
Discurso: «*El hombre y su alimentación*».
- 1961 D. RAMÓN CELMA BERNAL. Contesta: D. ANTONIO VAL-CARRERES ORTIZ.  
Discurso: «*Curaciones milagrosas*».
- 1961 D. ALEJANDRO PALOMAR PALOMAR. Contesta: D. RAFAEL FERNÁNDEZ GARCÍA.  
Discurso: «*Modernas orientaciones en el tratamiento de la miopía*».
- 1962 D. JOSÉ M.ª BERMEJO CORREA. Contesta: D. JULIO ARIÑO CENZANO.  
Discurso: «*Los laringólogos españoles y la cirugía del cáncer de la laringe*».
- 1962 D. MANUEL RONCALÉS CATTIVIELA. Contesta: D. MARIANO MATEO TINAO.  
Discurso: «*Esterilidad e infertilidad humanas*».
- 1965 D. JOSÉ ESCOLAR GARCÍA. Contesta: D. RAMÓN REY ARDID.  
Discurso: «*Algunas actitudes de la juventud en relación con su problema formativo*».
- 1966 D. FERNANDO ZUBIRI VIDAL. Contesta: D. RICARDO HORNO LIRIA.  
Discurso: «*El secreto médico a través de los tiempos*».

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1966 D. FRANCISCO ROMERO AGUIRRE.  
Contesta: D. ENRIQUE DE LA FIGUERA Y DE BENITO.  
Discurso: *«El riñón y la hipertensión arterial».*
- 1968 D. FRANCISCO J. MARÍN GÓRRIZ. Contesta: D. RICARDO HORNO LIRIA.  
Discurso: *«Consecuencias biológicas de los fenómenos fundamentales producidos por las radiaciones ionizantes en la materia viva: su investigación y su interpretación energética y molecular».*
- 1968 D. EDUARDO TEIXEIRA GRACIANETA. Contesta: D. FERNANDO ZUBIRI VIDAL.  
Discurso: *«Principales acontecimientos durante la evolución obstetricia contemporánea».*
- 1969 D. RICARDO MALUMBRES LOGROÑO.  
Contesta: D. ANTONIO VAL-CARRERES ORTIZ.  
Discurso: *«Los factores psíquicos y emocionales del enfermar».*
- 1971 D. FERNANDO ORENSANZ GUTIÉRREZ. Contesta: D. JOSÉ ESCOLAR GARCÍA.  
Discurso: *«Aportación al estudio de la patogenia y etiología de la enfermedad del parodonto».*
- 1973 D. RAFAEL GÓMEZ LUS. Contesta: D. ENRIQUE DE LA FIGUERA Y DE BENITO.  
Discurso: *«La respuesta inmunitaria anti-infecciosa».*
- 1973 D. FRANCISCO J. MARTÍNEZ TELLO. Contesta: D. FRANCISCO ROMERO AGUIRRE.  
Discurso: *«La patología en relación con la IgA secretora».*
- 1974 D. JAVIER SAMITIER AZPARREN. Contesta: D. JOAQUÍN AZNAR GARCÍA.  
Discurso: *«La fotorradiografía clínica de la juventud en la edad militar».*
- 1974 D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.  
Contesta: D. FERNANDO CIVEIRA OTERMÍN.  
Discurso: *«Aspectos quirúrgicos de las tiroidopatías».*
- 1976 D. IGNACIO JOSÉ FERREIRA MONTERO.  
Contesta: D. FERNANDO CIVEIRA OTERMÍN.  
Discurso: *«La insuficiencia coronaria: su historia y análisis de las posibles causas y factores históricos y culturales determinantes».*
- 1976 D. JOSÉ M.<sup>a</sup> MARTÍNEZ-PEÑUELA GARCÍA. Contesta: D. RAFAEL GÓMEZ LUS.  
Discurso: *«Ultraestructura de la leucemia aguda mieloide».*
- 1976 D. ÁNGEL SÁNCHEZ FRANCO. Contesta: D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.  
Discurso: *«Estado actual de echinococo hidatídica en el hombre y en los animales».*
- 1977 D. MANUEL CATALÁN CALVO. Contesta: D. JOSÉ OCA PASTOR.  
Discurso: *«La energía nuclear en la conservación de alimentos».*
- 1978 D. MANUEL FAIREN GUILLÉN. Contesta: D. JOAQUÍN AZNAR GARCÍA.  
Discurso: *«Papel del sistema neurovegetativo en la infección focal».*



## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 1979 D. CARLOS CUCHÍ DE LA CUESTA. Contesta: D. JOAQUÍN AZNAR GARCÍA.  
Discurso: «*Interacciones medicamentosas*».
- 1983 D. ANDRÉS PIE JORDA. Contesta: D. FRANCISCO ROMERO AGUIRRE.  
Discurso: «*La evaluación bioquímica en el diagnóstico de los estados de desnutrición*».
- 1983 D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.  
Contesta: D. IGNACIO J. FERREIRA MONTERO.  
Discurso: «*Cerebro, personalidad y cultura*».
- 1983 D. JUSTINIANO CASAS PELÁEZ. Contesta: D. FRANCISCO MARÍN GÓRRIZ.  
Discurso: «*Evolución de la microscopía*».
- 1984 D. EMILIO BALLESTEROS MORENO. Contesta: D. ÁNGEL SÁNCHEZ FRANCO.  
Discurso: «*Farmacología del fibroblasto y de la fibrosis*».
- 1985 D. ANTONIO PIÑEIRO BUSTAMANTE.  
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.  
Discurso: «*La luz, el ver y el mirar*».
- 1985 D. LUIS OLIVARES BAQUÉ. Contesta: D. JOAQUÍN AZNAR GARCÍA.  
Discurso: «*El concepto de bioquímica en su evolución*».
- 1986 D. NARCISO LUIS MURILLO FERROL.  
Contesta: D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.  
Discurso: «*Nuevas modalidades de la procreación humana*».
- 1986 D. RENÉ SARRAT TORREGUITART.  
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.  
Discurso: «*Diferenciación sexual del sistema nervioso*».
- 1987 D. JOSÉ MANUEL GÓMEZ BELTRÁN. Contesta: D. JUSTINIANO CASAS PELÁEZ.  
Discurso: «*La ciencia y el arte médico por los caminos de la mecánica*».
- 1987 D. CARLOS VAL-CARRERES GUINDA.  
Contesta: D. RICARDO MALUMBRES LOGROÑO.  
Discurso: «*El estado actual de la cirugía de la úlcera duodenal*».
- 1987 D. VICENTE FERREIRA MONTERO.  
Contesta: D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.  
Discurso: «*La urgencia en el hospital: estudio crítico*».
- 1988 Dña. MARÍA CASTELLANO ARROYO. Contesta: D. VALENTÍN PÉREZ ARGILÉS.  
Discurso: «*Devenir histórico y proyección futura de la Toxicología médica*».
- 1988 D. ENRIQUE MELÉNDEZ ANDREU. Contesta: D. FRANCISCO MARÍN GÓRRIZ.  
Discurso: «*Diseño y síntesis de fármacos*».

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 1988 D. SANTIAGO RODRÍGUEZ GARCÍA. Contesta: D. RENÉ SARRAT TORRIGUIRART  
Discurso: «Evolución cerebral y comportamiento humano».
- 1988 D. FERNANDO SERAL ÍÑIGO. Contesta: D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.  
Discurso: «Artoplastia total de cadera: un desafío a la biología».
- 1990 D. ANTONIO SEVA DÍAZ. Contesta: D. FRANCISCO MARÍN GÓRRIZ.  
Discurso: «La salud mental de los aragoneses y su asistencia».
- 1990 D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ. Contesta: D. NARCISO L. MURILLO FERROL.  
Discurso: «Transformaciones de la pediatría en los últimos 25 años».
- 1991 D. FRANCISCO SUÁREZ PALACIOS. Contesta: D. FERNANDO CIVEIRA OTERMÍN.  
Discurso: «Pasado y presente de la tuberculosis pulmonar».
- 1992 Dña. CARIDAD SÁNCHEZ ACEDO. Contesta: D. MANUEL GONZÁLEZ GONZÁLEZ.  
Discurso: «Zoonosis parasitarias».
- 1993 D. FERNANDO SOLSONA MOTREL. Contesta: D. FRANCISCO MARÍN GÓRRIZ.  
Discurso: «Riesgo y prevención del cáncer de mama».
- 1993 D. FERNANDO TORMO GARCÍA. Contesta: D. CARLOS VAL-CARRERES GUINDA.  
Discurso: «Historia y presente de la anestesiología».
- 1994 D. ALEJANDRO PALOMAR GÓMEZ. Contesta: D. JUSTINIANO CASAS PELÁEZ.  
Discurso: «La visión de los colores y su importancia en la conducta humana».
- 1996 D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ.  
Contesta: Dña. MARÍA CASTELLANO ARROYO  
Discurso: «Y los sueños, sueños son: miseria y llanto de la investigación biológica».
- 1996 D. JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ LAGE. Contesta: D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ.  
Discurso: «Enfermedad de Alzheimer: proteínas y genes».
- 1996 D. FRANCISCO JOSÉ GAUDÓ GAUDÓ.  
Contesta: D. JUSTINIANO CASAS PELÁEZ.  
Discurso: «La ingeniería sanitaria ante los residuos peligrosos y los suelos contaminados».
- 1996 D. EDUARDO COSCOLÍN FUERTES.  
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.  
Discurso: «Grandeza y miserias de la odonto-estomatología».
- 1996 D. JOSÉ BASCUAS ASTA. Contesta: D. NARCISO L. MURILLO FERROL.  
Discurso: «Evolución de la ciencia histológica».
- 1997 D. MÁXIMO BARTOLOMÉ RODRÍGUEZ. Contesta: D. ANDRÉS PIE JORDÁ.  
Discurso: «Relación entre el dolor y el placer».

## SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2025

- 1997 D. RICARDO LOZANO MANTECÓN.  
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.  
Discurso: «*Cirugía experimental, formación médica y medicina social*».
- 1998 D. FÉLIX MARTÍNEZ CORDÓN.  
Contesta: D. FERNANDO ORENSANZ GUTIÉRREZ.  
Discurso: «*¿Qué es un virus? ¿Qué es la vida?*».
- 2000 D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO.  
Contesta: D. FRANCISCO JOSÉ GAUDÓ GAUDÓ.  
Discurso: «*El legado de Roentgen y Becquerel en la medicina del siglo XX: beneficios y riesgos*».
- 2000 D. GREGORIO GARCÍA JULLÁN. Contesta: D. FERNANDO SOLSONA MOTREL.  
Discurso: «*La anatomía patológica ante el siglo XXI*».
- 2000 D. JUAN RIVERO LAMAS. Contesta: D. NARCISO L. MURILLO FERROL.  
Discurso: «*Protección de la salud y estado social de derecho*».
- 2002 D. HÉCTOR VALLÉS VARELA. Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.  
Discurso: «*La olfacción, ese sentir*».
- 2004 D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO Y MÁRQUEZ DE PRADO.  
Contesta: D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ.  
Discurso: «*La dermatología en el contexto de la medicina*».
- 2004 D. JOSÉ ÁNGEL CRISTÓBAL BESCÓS.  
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.  
Discurso: «*La oftalmología de la Edad Media, el legado de los árabes*».
- 2007 D. JOSÉ MARÍA CIVEIRA MURILLO.  
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO  
Discurso: «*Tecnología, ¿amiga o enemiga del cerebro?. Biografía de la enfermedad mental y su tratamiento*».
- 2007 D. ALFREDO MILAZZO ESTEFANÍA. Contesta: D. CARLOS CUCHÍ DE LA CUESTA.  
Discurso: «*Reflexiones sobre la medicina interna y su futuro desde una perspectiva histórica*».
- 2007 D. MIGUEL ANDÉRIZ LÓPEZ. Contesta: D. IGNACIO FERREIRA MONTERO.  
Discurso: «*La estadística y los profesionales de ciencias de la salud*».
- 2007 D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS.  
Contesta: D. MÁXIMO BARTOLOMÉ RODRÍGUEZ.  
Discurso: «*Seis siglos de farmacia hospitalaria en Zaragoza*».
- 2007 DÑA. CARMEN RUBIO CALVO. Contesta: DÑA. CARIDAD SÁNCHEZ ACEDO.  
Discurso: «*Bacterias, de lo desconocido a la celebridad actual*».
- 2011 D. JOSÉ IGNACIO CASTAÑO LASAOSA.  
Contesta: D. CARLOS VAL-CARRERES GUINDA  
Discurso: «*Hechos, mitos y paradojas de la gestión sanitaria en el Sistema Sanitario Público*».

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- 2012 D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES. Contesta: D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ.  
Discurso: «*El Síndrome X Frágil: La historia interminable*».
- 2012 D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA.  
Contesta: D. FERNANDO SOLSONA MOTREL.  
Discurso: «*Fármacos y religión: los fármacos en la historia de las religiones*».
- 2013 D. EDUARDO MONTULL LAVILLA. Contesta: D. FERNANDO SOLSONA MOTREL.  
Discurso: «*El consentimiento informado: Derechos y Deberes de pacientes y profesionales sanitarios. Análisis crítico de la Ley Básica 41/2002*».
- 2013 D. ARTURO VERA GIL. Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.  
Discurso: «*El Don: la esencia del cerebro humano*».
- 2014 D. MANUEL SARASA BARRIO. Contesta: D. ARTURO VERA GIL.  
Discurso: «*Anatomía de la enfermedad de Alzheimer*».
- 2014 D. JAVIER MARTÍNEZ UBIETO. Contesta: D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ  
Discurso: «*Ciencia y arte de la anestesia. Los nuevos retos del anestesiólogo del siglo XXI*».
- 2014 D. JUAN PIE JUSTE. Contesta: D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES.  
Discurso: «*Síndrome Cornelia de Lange: investigación en tránsito*».
- 2016 D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA.  
Contesta: D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA  
Discurso: «*La resistencia bacteriana, paradigma de supervivencia*».
- 2017 D. CARLOS MARTÍN MONTAÑÉS. Contesta: D. FERNANDO SOLSONA MOTREL.  
Discurso: «*MTBVAC, una nueva vacuna contra la tuberculosis: del laboratorio, a los ensayos clínicos en países endémicos*».
- 2019 D<sup>a</sup>. GLORIA BUENO LOZANO. Contesta: D. HERACLIO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ  
Discurso: «*Del crecimiento humano y las formas de crecer: una visión desde la Pediatría*».
- 2021 D. FRANCISCO JAVIER GARCÍA TIRADO.  
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO.  
Discurso: «*La Cirugía Torácica: del Génesis a la cirugía robótica*».
- 2023 D. PEDRO CÍA GÓMEZ.  
Contesta: D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO  
Discurso: «*Medicina en el futuro*».







