



INSTITUTO DE ESPAÑA

---

ANALES  
DE LA  
REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS  
Y  
COMUNICACIONES



ZARAGOZA  
31 DE DICIEMBRE DE 2020  
Vol. CXVI







INSTITUTO DE ESPAÑA

---

---

ANALES  
DE LA  
REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS  
Y  
COMUNICACIONES



ZARAGOZA  
31 DE DICIEMBRE DE 2020  
Vol. CXVI

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

Conferencias Vol. CXVI

Depósito legal: Z-1227-2022

ISSN: 1334-1750

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina

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

50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Imprenta Provincial de Zaragoza

## ÍNDICE

Solemne sesión inaugural el día 23 de enero de 2020: <i>quo vadis Genoma?</i> , por el Ilmo. Sr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes .....	9
Sesión científica el día 6 de febrero de 2020: <i>El asombroso Camino Histórico del Trasplante Renal</i> , por el Prof. Dr. D. Julio Virseda Rodríguez. Presentado por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado .....	11
Sesión científica el día 20 de febrero de 2022: <i>Cambio global y amenazas sanitarias: ¿estamos preparados?</i> , por el Dr. D. Fernando Simón Soria. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Francisco Javier Castillo García .....	27
Sesión científica el día 19 de noviembre de 2020. Sesión Conmemoración 125 Aniversario del descubrimiento de los Rayos X: <i>Retos y oportunidades de la Inteligencia Artificial en Radiología</i> por el Excmo. Sr. D. Luis Martí Bonmatí .....	29
Sesión científica el día 26 de noviembre de 2020: <i>Origen y evolución de las enfermedades emergentes transmitidas entre los animales y el hombre</i> por la Ilma. Sra. D <sup>a</sup> . Caridad Sánchez Acedo .....	41
Sesión científica el día 3 de diciembre de 2020: <i>Coronavirus S.ARS-CoV-2: conociendo al enemigo</i> por el Ilmo. Sr. D. Francisco Javier Castillo García .....	65
Sesión de Clausura del Curso 2020 el día 17 de diciembre de 2020: <i>Neoplasias linfoides: del microscopio al genoma, de la investigación a la clínica.</i> Por el Excmo. Sr. D. Elías Campo Güerri. Presentado por el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio .....	81

Premio Real Academia de Medicina 2020. Título: <i>COVID-19 en el embarazo: evidencias de su posible transmisión materno-filial</i> . Lema: <i>¿Estamos asistiendo al nacimiento de una enfermedad congénita?</i> . Por el Dr. D. Jesús Joaquín Hijona Elósegui .....	83
Premio Analiza & Montpellier laboratorio 2020. Tesis Doctoral: <i>Influencia de los cambios en la presión intra abdominal en el daño y la disfunción renal y el pronóstico vital de los pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca</i> . Por el Dr. D. Jorge Rubio Gracia .....	87
Premio Previsión Sanitaria Nacional 2019. Título: <i>Un médico rural. Manuel Millán Catalán</i> . Por el Grupo de trabajo de Medicina Rural y SemFYC (Sociedad Española de Medicina de Familia y comunitaria) .....	91
Premio Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus 2020. Título: <i>Implicaciones de los resultados en Zona Gris en el cribado rutinario del Virus de la Hepatitis C con el ensayo ARCHITECT HCV-Ag</i> . Por el Dr. D. Rafael Benito Ruesca .....	93

CONFERENCIAS  
Y  
COMUNICACIONES

Pronunciadas en la sede  
de la Real Academia de Medicina  
de Zaragoza en el año 2020



SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL  
DEL DÍA 23 DE ENERO DE 2020

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

QUO VADIS GENOMA?

DISCURSO INAUGURAL POR EL  
ILMO. SR. D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES  
ACADÉMICO DE NÚMERO

\*Publicado en tomo aparte



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 6 DE FEBRERO DE 2020

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

EL ASOMBROSO CAMINO HISTÓRICO  
DEL TRASPLANTE RENAL

POR EL  
PROR. DR. D. JULIO VIRSEDA RODRÍGUEZ  
JEFE DE SERVICIO DE UROLOGÍA.  
COMPLEJO HOSPITALARIO DE ALBACETE.  
PROFESOR TITULAR DE UROLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA

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



## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Excmo. Sr. presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.  
Ilmo. Sr. Presidente de la Academia de Medicina de Castilla La Mancha.  
Excmo. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos.  
Autoridades.  
Compañeros y amigos.

Hoy es para mí un día especialmente significativo en el ocaso de mi larga vida profesional y académica. Participar en la sesión científica que en este inigualable salón de actos vamos a celebrar con representantes académicos de la tierra que me vio nacer; Castilla la Mancha junto a los de mi querido Aragón, tierra a la que debo, menos la vida, todo lo que soy. Produce una extraña y sublime sensación difícil de traducir a palabras. Si además tengo el encargo, que agradezco, de la Junta directiva, de presentar a un ilustre y querido compañero el Prof. Julio Virseda, la satisfacción se convierte en orgullo y vanidad.

Hoy tenemos como invitado a un Hidalgo de la Urología de Castilla la Mancha, pero permítame Sr. Presidente que tenga un entrañable y cariñoso recuerdo, para el Caballero de la Urología aragonesa, Prof. Francisco Romero Aguirre, académico de número que fue de esta Real Academia, e iniciador con su fiel y leal escudero Prof. Gabriel Valdivia, en 1980, del trasplante renal hasta su jubilación en 1986, que por razones administrativas se ubican en el otro gran hospital de Zaragoza.

Julio Virseda nació en Madrid en 1949. Sus primeros pasos, en la estructura de su personalidad, los dio en un colegio cercano al domicilio familiar, de la mano de la hermana Lidia.

Su paso por el colegio de Escolapios, despertó en él una simpatía por las letras, inclinándose transitoriamente hacia la Geografía, la Historia y Literatura, consiguiendo varios premios y nominaciones gracias a sus redacciones y a un pequeño cuento sobre la princesa Malinali compañera de Hernán Cortés en la aventura mejicana).

Su deseo de ser médico su vocación de médico se hace realidad a través de las vivencias que tuvo al ver a su padre afecto de frecuentes problemas renales. El médico de cabecera, Don Bernardo, figura, de voz profunda y gran seguridad en sus actos médicos y humanos, y largas conversaciones con un médico rural, Don Baldomero afianzaron inconscientemente su voluntad de estudiar Medicina y dejar la afición a «das letras» a favor de «das ciencias».

Comienza sus estudios de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid, interesándose especialmente por la práctica médica. Presto asistencia

## REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

voluntaria al cirujano D. Máximo García de la Torre, y sabemos que desde entonces no ha vuelto a ver una corrida de toros aunque entiende aquellos que mantienen esta afición «mitológica».

Siguió los consejos de D. Carlos Younger de la Peña que había tratado a su padre durante los años de su enfermedad renal : «Debes aprender la semiología médica antes que la quirúrgica que vendrá después». Alumno interno en la Cátedra de Medicina Interna (Prof. Manuel Díaz Rubio) que le permitía asistir a las cirugías y clínica urológicas del Servicio del Hospital de la Cruz Roja, donde mas tarde iniciaría su formación urológica. Especialista en Urología por la misma Universidad Complutense desde 1975. En 1977, tras las oportunas oposiciones nacionales consiguió destino en Toledo, ciudad Imperial. Desempeñó su actividad asistencial en el Hospital «Virgen de la Salud» de Toledo (1978-1987).Y allí recupero y desarrollo su afición por las Humanidades, descubriendo las bondades de la vida de provincias. Haciendo realidad aquella la sentencia de Platón

*«Donde quiera que se ama el arte de la medicina se ama también a la humanidad».* Lector de clásicos como Lope de Vega y por supuesto de su admirado Cervantes.

Su formación urológica especializada que comenzara en el Hospital Central de la Cruz Roja de Madrid. Se completa y amplía en el Hospital Necker de París, en el Hospital Universitario de Goteborg (Suecia, donde inicio su Tesis Doctoral para finalizarla en Madrid con el título *Derivación urinaria continente mediante reservorio ileal de Kock*). Profesor invitado en el Hospital de la Ludwig Universitat de Munich (Litotricia extracorpórea mediante ondas de choque) y en el Hospital de la Universidad Libre de Ámsterdam (Sustituciones vesicales mediante segmentos intestinales).

Doctor (1980) en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Decía Marco Tulio Cicerón: *El médico competente, antes de dar una medicina a su paciente, se familiariza no sólo con la enfermedad que desea curar, sino también con los hábitos y la constitución del enfermo.*

D. Carlos Younger había sido el primero en realizar un homotrasplante renal entre padre e hijo en febrero de 1961 recuerdo pionero que era frecuente en el pensamiento de Julio Virseda. Es aquí donde comienza su dedicación y entusiasmo por el trasplante renal.

Oposición Nacional, y llegada al Complejo Hospitalario Universitario de Albacete como Jefe del Servicio de Urología desde 1987 hasta la actualidad en que fue jubilado por «imposición legal» al cumplir la edad reglamentaria.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

El Prof. Julio Virseda crea y organiza el servicio. Tarea que emprendió junto con los doctores José Beltrán, Luis Cañamares y Samuel López, consiguiendo la docencia especializada, siendo uno de los servicios de Urología con mayor demanda.

Especialmente interesado en los tumores genito-urinarios, la urología infantil y durante los últimos quince años en la implantación de la cirugía laparoscópica y el trasplante renal en Castilla-La Mancha. Cabe hacer una pregunta: ¿Por qué dedico toda su experiencia y trabajo a la sanidad de Albacete?. La respuesta define su vocación universitaria ya que en aquellos años ochenta se hablaba de la Facultad de Medicina, si bien no sería una realidad hasta 1998. Donde además de su excelente labor asistencial impulso la docencia de pregrado y postgrado en su querida Facultad de Medicina. Profesor Asociado (Urología) de la Universidad de Castilla-La Mancha desde 1992 hasta su designación como Profesor Titular.

Profesor Titular de Urología en la Facultad de Medicina (Albacete) de la Universidad de Castilla La Mancha, 2011-2019.

Miembro del Comité Editorial de las revistas *Actas Urológicas Españolas* y *Actas Urológicas*.

Premio Anual de la Asociación Española de Cirujanos de la Infancia, 1976.

Premio Anual de la revista *Actas Urológicas Españolas*, 1987

Autor de cuatro libros de Urología (*Atlas de Cirugía Urológica*, 2004; *Atlas de Cistoscopia Diagnóstica*, 2008; *Patología Urológica más frecuente en las consultas de Atención Primaria*, 2010, y *Urología para estudiantes de pregrado*). Ha publicado más de cien comunicaciones en revistas y congresos de la Especialidad y ha escrito diez capítulos en diversos Tratados.

Vocal de Hospitales del Colegio de Médicos de Albacete (1990-94).

Miembro del Consejo Social de la Universidad de Castilla-La Mancha (1994-98) y Miembro de la Junta de Gobierno, en representación del Consejo Social, en la Universidad de Castilla-La Mancha.

Premio Tribuna 1991, a la «mejor actividad científica del año». Premio Onda Ser 1998, a «Las Buenas Formas».

Galardonado en la IV Edición de los Premios Solidarios 2006. Entre las otras aficiones que tiene hay algunas que también definen sus personalidad

La Historia en General.

Coleccionista de «soldaditos de plomo».

Coleccionista de Libros antiguos de Medicina (especialmente de los siglos XVII, XVIII, XIX y XX).

## REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

El Prof. Virseda, es un estudioso de los nuevos avances de la medicina y de la genética, de las nuevas técnicas quirúrgicas y sus indicaciones. Reciclándose de la mano del Dr. Leiva hasta dominar los trasplantes renales, primero de donantes fallecidos y mas tarde de donantes vivos, siendo pionero en la comunidad de Castilla la Mancha, donde ha dejado un camino abierto para la presente y futuras generaciones. Sus consejos, admirables enseñanzas, inquietudes, dinamismo, dedicación, la forma peculiar de afrontar y resolver los problemas diarios con estilo propio constituyen una permanente lección para toda la Urología y un excelente comienzo de aquella joven pero ya experta facultad de Medicina junto a la Novel Academia de Ciencias Medicas de Castilla La Mancha. La verdadera formación científica y profesional es aquella que reconociendo sus limitaciones se fundamenta en una perenne y dinámica renovación. Esta inquietud no escamoteo esfuerzos ni sacrificios, y la encontramos en los grandes y verdaderos maestros de la Medicina como el Prof. Virseda. El auténtico maestro sabe llegar siempre al alumno sembrando en él la semilla fértil de las magistrales enseñanzas.

Auténtico líder: inteligente, inspirador e ilusionante, trabajador incansable, a favor de la Paz y valiente defensor de la dignidad pero sobre todo profundamente humano. Querido Julio, admirado Prof. Virseda en Nombre de esta Real Institución y en el mio propio, se bienvenido.

He dicho.

# HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL

## La genial aventura del siglo XX

### INTRODUCCIÓN

El permitir que un humano sobreviva al reemplazar un órgano enfermo por otro sano procedente de otro individuo-muerto o vivo- puede considerarse como el más importante evento de la pasada centuria en el campo de la ciencia médica, por su indudable mérito terapéutico así como por su significado e impacto en el conocimiento del universo biológico. Una de las epopeyas más apasionantes de la ciencia médica.

Aunque el período moderno del trasplante comienza en la década de los años 50 del siglo XX previamente existieron dos etapas precoces de interés por el trasplante clínico y experimental en las primeras dos décadas del siglo pasado. El comienzo de la aventura pudo ser en 1902 cuando Alexis Carrel en Lyon realiza los primeros trasplantes renales experimentales.

### LEYENDAS Y MILAGROS

La primera referencia conocida se remonta al siglo XIII cuando el dominico italiano, Santiago o Jacobo de Voragine, obispo de Génova entre 1292 y 1298 escribió la *Leyenda Dorada* en una *Vida de los Santos* la más célebre recopilación de leyendas piadosas en torno a los santos como elementos de devoción para la gente común y el conocimiento de modelos de vida dignos de ser emulados aunque no existiera ningún rigor histórico.

El libro recoge la leyenda de los santos mártires Cosme y Damián quienes acudieron a una Basílica Romana para efectuar el trasplante de una extremidad inferior a un sacristán al que había sido necesario amputar una pierna gangrenada. La donación se hizo con la extremidad inferior de un etíope recientemente fallecido.

El milagro de la «extremidad gangrenada» fue inmortalizado por Fray Angélico en una tabla que se conserva en el museo de San Marcos en Florencia, y constituye el primer trasplante consignado documentalmente.

La iconografía del milagro de los santos Cosme y Damián sería reproducido en numerosas ocasiones como la tabla de Fernando del Rincón hacia 1510.

## **LOS INJERTOS CUTÁNEOS**

Hasta 1869 Jacques-Louis Reverdin, un cirujano genovés, trabajando en el Colegio de Francia obtuvo el primer éxito con injertos epidérmicos en seres humanos.

Los experimentos con los injertos cutáneos a finales del siglo XIX permitieron conocer los principios de la «inmunología del trasplante» destacando la importancia del grado de parentesco entre el donante y el receptor. Los estudios mostraron la similitud entre la fagocitosis de las bacterias y la destrucción de los injertos extraños.

¿Qué conclusiones se pueden extraer del trasplante e injertos experimentales durante el siglo XVIII y XIX?

Los conocimientos de la experimentación pusieron de manifiesto que mientras que los injertos autólogos eran aceptados, los homólogos podían ser rechazados excepto bajo muy especiales condiciones. La especificidad individual se propuso como la causa de la incompatibilidad biológica. Desde los trabajos de Iliá Metchnikoff (1845-1916) a finales del siglo XIX se supo que el mecanismo inmunológico que controla la destrucción microbiana (a través de la fagocitosis y la formación de anticuerpos) se relaciona con la destrucción de un injerto tisular extraño. Se estableció la teoría de la inmunología del trasplante, junto con los estudios de Paul Ehrlich (1854-1915) que probaría ser válido en el trasplante de órganos muchos años más tarde.

Los investigadores de la centuria no dejaron sin preparar la aventura del trasplante de órganos probando que habían estudiado y comprendido el trabajo de sus predecesores.

## **LA CIRUGÍA VASCULAR: PRELUDIO DEL TRASPLANTE DE ÓRGANOS**

La escuela quirúrgica de Lyon con Mathieu Jaboulay (1860-1913) y Alexis Carrel (1875-1944) fueron los pioneros en el campo experimental de las anastomosis vasculares y trasplante. Entre 1896 y 1898, Jaboulay desarrolló la técnica de las anastomosis circulares vasculares evertiendo la mucosa (Alfred Blalock (1899-1916) la utilizaría muchos años después en la cirugía cardíaca y aórtica). En 1898, Jaboulay comunicó el primer éxito de una sutura en la arteria carótida de un burro conseguido durante varios meses.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Alexis Carrel, escribió en 1901: *«he comenzado con el estudio experimental de las anastomosis vasculares en diversos animales de laboratorio (perro, gato, conejo, etc.) con la idea de proceder al trasplante de varios órganos», «el uréter sería fácilmente anastomosado a la piel permitiendo la valoración de la función renal después del trasplante renal»*. La técnica de la sutura vascular era más simple y más eficaz con la triangulación aplicada en las anastomosis de vasos pequeños.

Este autor señaló los dos factores esenciales para el éxito de las anastomosis:

- Meticulosa técnica quirúrgica.
- Protección contra el riesgo de infección utilizando una rigurosa técnica aséptica.

El éxito del trasplante experimental dependería de una correcta vascularización.

Otro dato del momento precoz del trasplante renal experimental era ¿dónde situar el riñón trasplantado? Inicialmente las razones técnicas determinaron el lugar del trasplante basándose en la facilidad de vasos superficiales del receptor como los vasos femorales en el muslo o los vasos carotídeos en el cuello que además era un lugar protegido donde el animal no podría lesionarse instintivamente. Posteriormente en humanos se utilizarían los vasos cubitales en la flexura del codo.

### **PRIMEROS TRASPLANTES RENALES EN EL HOMBRE (XENOTRASPLANTES)**

En 1902 Emerich Ullmann (1861-1937 en Viena, 1902 intentó el trasplante de un riñón de cerdo en la flexura del codo de una joven mujer urémica siendo un fracaso por dificultades técnicas.

Mathieu Jaboulay fue el primero que tuvo el atrevimiento de intentar de nuevo el trasplante renal en el humano y también utilizó la flexura cubital. En «Lyon Medical» presentó dos casos. En enero de 1906 trasplantó el riñón izquierdo de un cerdo, muerto tres horas antes, con anastomosis a la arteria humeral y a la vena cefálica de una mujer con un severo síndrome nefrótico. El injerto no funcionó y se eliminó a los tres días apreciándose trombosis de los vasos. El segundo caso se hizo en el mismo año usando un riñón de cabra en la fosa cubital. Tampoco funcionó por trombosis vascular.

Los problemas vasculares se atribuyeron a usar férulas metálicas (método de Payr) y la hipercoagulabilidad también observada en los trasplantes heterólogos experimentales.

## REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Un tercer intento se hizo más tarde en 1909 usando el riñón de un macaco de Borneo por considerarse más similar al humano. El paciente murió pocas horas después.

Este mismo año Ernst Unger (1875-1938), después de realizar varios trasplantes renales experimentales intentó el trasplante de un riñón de mono a una joven paciente con fallo renal. Se utilizaron los vasos femorales en el muslo. No hubo ninguna producción de orina.

Los conocimientos extraídos de estas experiencias (1902-1914) fueron:

- Con una perfecta técnica quirúrgica en las anastomosis vasculares es posible el trasplante y la revascularización del órgano.
- El riñón trasplantado y desprovisto de su inervación puede funcionar con normalidad.
- El autotrasplante renal funciona perfectamente.
- Fracaso del trasplante cuando se realiza en individuos diferentes o cuando se trata de distintas especies (heterotrasplante o xenotrasplante).
- Se conoció la compatibilidad biológica como causa del rechazo pero el mecanismo que destruye un órgano extraño permanecía desconocido. Las mismas conclusiones se habían obtenido a finales del siglo XIX.
- La técnica quirúrgica era la misma en el trasplante autólogo, homólogo o heterólogo.
- El trasplante se mantiene viable incluso años en los autólogos, varios días o algunos meses en caso de homólogos y horas como máximo en caso de trasplante heterólogo.
- Los problemas eran debidos a la incompatibilidad inmunológica (respuesta inmune) pero los mecanismos íntimos por los que un órgano extraño es destruido permanecían desconocidos.
- Al igual que en los finales del siglo XIX se habla de la «inmunología del trasplante» con los estudios de Iliá Metchnikoff (1845-1916) y la importancia de las identidades entre donante y receptor.

### **EL PRIMER TRASPLANTE ENTRE HUMANOS: 1933 YURI VORONOV**

Después de varios años de experimentación (riñones y testículos) en Khersov (Ucrania, cerca de Kiev a orillas del Dnieper) Yuri Voronov (1896-1961) comprobó como el rechazo era un acontecimiento inmunológico con la formación de anticuerpos. En 1933 realizó el primer homotrasplante renal usando un riñón de cadáver aceptando los mismos principios que el de la trasfusión sanguínea.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Su paciente era una mujer de 36 años de edad en coma urémico después de haber ingerido sublimado de mercurio en un intento de suicidio. La paciente estaba anúrica. Voronoy decidió intentar el trasplante renal con un riñón extraído a un hombre de 60 años que había muerto por una fractura en la base del cráneo (6 horas de isquemia). El donante era del grupo sanguíneo B y el receptor 0.

Usando anestesia local el riñón fue trasplantado en el muslo derecho utilizando los vasos femorales y la técnica de anastomosis de Carrel, en una bolsa subcutánea por la que el uréter se implantaba en la piel.

Después de abrir las pinzas el riñón se revascularizó y aparecieron algunas gotas de orina. Dos días después la situación no cambió eliminándose algunas gotas de orina pero ya no se produjeron más y la paciente murió al cuarto día del trasplante. En la autopsia se comprobó la ausencia de trombosis vascular y sí sólo lesiones degenerativas en los túbulos y en los glomérulos.

Años más tarde Voronoy en 1949 comunicó otros cinco trasplantes con riñones de cadáver preservados. Todos ellos fracasaron menos uno que sobrevivió al recobrar su diuresis natural.

### **EL «COMANDO» DEL BRIGHAM: 1947**

Con estas ideas en 1947 en el hospital Peter Bent Brigham de Boston suceden los siguientes acontecimientos. Una mujer joven se encuentra en anuria por un aborto complicado lo que origina necrosis tubular debido a un shock séptico y una trasfusión incompatible.

La decisión de trasplantar la toma un joven urólogo Landsteiner junto con David Hume y Charles Hufnagel, un cirujano vascular. La operación se realiza por la noche en un pequeño cuarto con dos lámparas convencionales debido a la prohibición de utilizar un quirófano por parte de las autoridades del hospital que no confiaban en esta nueva operación. El riñón fue obtenido de un cadáver inmediatamente después del fallecimiento y trasplantando de forma rápida, con anestesia local, en la fosa cubital del receptor usando los vasos humerales. El riñón eliminó orina al día siguiente pero se detuvo bruscamente un día después al mismo tiempo que la paciente recuperaba la conciencia. Decidieron extirpar el trasplante. Dos días después se produjo la diuresis natural y la paciente se recuperó. La duda siempre se mantendrá acerca del auténtico papel del riñón trasplantado en la evolución de la enferma.

Los conocimientos adquiridos hasta aquel momento se pueden resumir:

- El trasplante renal es técnicamente posible, con mínima mortalidad operatoria. Se utilizó la técnica de Hume en Boston (riñón en los vasos femorales

y ureterostomía cutánea) y la técnica de René Küss (1913-2006) en París (posición retroperitoneal, vasos ilíacos y ureterocistoneostomía).

- El trasplante podía asegurar al menos temporalmente la función renal.
- Se conocieron las ventajas de disponer de riñón artificial de Kolff-Merrill tanto en la preparación preoperatoria del paciente así como en el tiempo postoperatorio de necrosis tubular.

- París, Navidades de 1952. Familia Renard (madre a hijo).

- Marius Renard era un carpintero de 16 años que sufrió una nefrectomía de urgencia por una caída que provocó un grave traumatismo renal hemorrágico. Se trataba de un riñón único congénito. El paciente fue enviado al hospital Necker de París para el trasplante del riñón donante de madre al hijo.

- El trasplante se realizó en la noche del 24 de diciembre por Jean Vaysse y Nicolás Oeconomos con la técnica francesa (Küss) de utilizar la fosa ilíaca retroperitonealmente. El uréter del trasplante se unió al uréter del riñón propio. El riñón funcionó de forma inmediata y las constantes volvieron a la normalidad en pocos días. Pero bruscamente al 21 día se produce la anuria indicando el rechazo y el joven muere pocos días después.

- El homotrasplante en estos momentos estaba condenado al fracaso a pesar de las últimas condiciones idóneas: técnica meticulosa y establecida, disponibilidad de cuidados intensivos, órgano procedente de un donante vivo, receptor en buenas condiciones de salud, corto tiempo de isquemia y no se identificaron errores técnicos sólo la alogenicidad del receptor frente al riñón de la madre. El impacto y el desánimo fue importante para el equipo y el entorno.

- La conclusión de este particular caso había sido expresado por Küss en 1951: *«en el presente estado de los conocimientos, en concordancia con los resultados obtenidos con los injertos de piel, la única base racional para el trasplante renal debe ser entre gemelos monozigóticos debido a su idéntica constitución genética».*

El 23 de diciembre de 1954 en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston y bajo la dirección de Francis Moore (1913-2001), los cirujanos con Joseph Murray (1919-2012) a la cabeza realizan un trasplante renal entre dos hermanos gemelos homocigotos con éxito completo lo que permitió al trasplantado sobrevivir muchos años hasta fallecer de problemas cardíacos.

## LA NECESIDAD DE «DOMESTICAR» EL INJERTO

Pero había dudas suficientes para aceptar el sacrificio de un riñón de un donante vivo voluntario. Era preciso obtener otra fuente de donación que no precisara la nefrectomía de un riñón sano, como un «riñón de Matson» (nefrectomía seguida de la ventrículo-ureterostomía por hidrocefalia).

### **1959: PRIMER ÉXITO DE UN TRASPLANTE RENAL EN DOS CASOS DE GEMELOS DIZIGÓTICO**

Un año antes se había realizado el primer trasplante renal con inmunosupresión por medio de la irradiación seguido del trasplante de médula ósea del donante. No hubo signos de rechazo pero el paciente murió en un contexto de hemorragias múltiples por la plaquetopenia.

El segundo caso se realizó en París, varios meses más tarde, en el hospital Necker por el grupo nefrológico de Jean Hamburger (1909-1992). Se trataba de gemelos dizigóticos y el trasplante lo realizaron Vaysse, Chevrier y Auvert usando la fosa ilíaca y reimplante uretero-vesical. Se aplicaron 460 rads de irradiación total en dos sesiones. El riñón en hipotermia fue trasplantado. La función renal se recuperó de inmediato. El paciente tuvo una vida normal hasta que falleció 26 años más tarde de un cáncer de vejiga.

Este año de 1959 fue una piedra miliar en la historia del trasplante renal, los dos primeros éxitos entre gemelos dizigóticos venciendo la barrera de la defensa inmunitaria utilizando la inmunosupresión química. Estos dos éxitos contribuyeron de una forma fundamental al progreso del trasplante renal y ello se debía a varios factores:

- Preparación adecuada del donante y del receptor.
- Disminución del tiempo de isquemia del órgano a trasplantar.
- Experiencia adquirida en el postoperatorio en las unidades de cuidados intensivos.
- Profilaxis de la infección situando al paciente en un entorno estéril.
- Tratamiento de los fenómenos hemorrágicos demostrando que las graves complicaciones debidas a la aplasia medular inducida no es absolutamente no solucionable.
- Clínicos del trasplante renal. El camino abandonaba la aplasia medular a favor de la quimioterapia (Imuran (azathioprina). La inmunosupresión mejoró con menos toxicidad los resultados con la inicial 6-mercaptopurina (6-MP).
- El caso comunicado por Hume y Richmond fue particularmente interesante: el primer caso de trasplante con inmunosupresión usando un riñón de cadáver. El injerto funcionó durante 16 meses.

### **1967: EL AÑO DECISIVO DEL TRASPLANTE RENAL**

El trasplante renal usando riñones obtenidos de donantes en muerte cerebral estaba ahora firmemente establecido.

Bajo la influencia de la escuela francesa, el papel del HLA es evidente con Jean Dausset (1916-2009), mientras que los de habla inglesa encabezados por

Folkert Belzer prefieren mejorar las modalidades de preservación de los órganos y disminuir los tiempos de isquemia mejor que obtener un mejor sistema para designar a los receptores.

Los avances quirúrgicos parecen evidentes:

1. La técnica francesa (Küss) predomina sobre la técnica norteamericana (Hume). Se utiliza la fosa ilíaca y sus vasos y el restablecimiento de la vía urinaria bien mediante uretero-ureterostomía o con la reimplantación antirreflujo en la vejiga. También podría utilizarse la región lumbar y en el caso de los niños realizar el trasplante en bloque en posición ilíaca o en los vasos prevertebrales.

En caso de vía urinaria alterada se podría recurrir a correcciones plásticas de la misma o nuevamente las derivaciones cutáneas.

2. Aceptación de riñones con malformaciones vasculares complejas a través de la cirugía de «banco».

### **LA LLEGADA DE LA CICLOSPORINA: UN NUEVO AGENTE ANTILINFOCITARIO**

En los laboratorios Sandoz se investigó un nuevo antibiótico procedente de un micro-organismo productor de un polipéptido posteriormente llamado ciclosporina que tenía unas leves propiedades antifúngicas «in vitro».

Sin embargo el nuevo director del Departamento J.F. Borel observó una selectiva inhibición de los linfocitos en cultivo sin apenas daño para otras células, sin efectos mielotóxicos. Estas propiedades le diferenciaban claramente de los previos inmunosupresores como la azathioprina, los corticoides o las globulinas antilinfocitarias. Era el fármaco esperado durante muchos años para el trasplante de órganos.

La ciclosporina fue enviada a Roy Calne en Cambridge. Sin olvidar que este mismo cirujano trabajando en el departamento de Murray en Boston había estudiado el efecto de la azathioprina en el trasplante durante la década de los 60s.

En las siguientes décadas a partir de 1980 el trasplante renal se generalizó en un mayor número de hospitales de la red sanitaria pública en España como por ejemplo el Hospital Miguel Servet de Zaragoza que entre junio de 1986 a 31 de diciembre del 2003 comunica sus primeros 590 trasplantes renales. Nuestro hospital General de Albacete se incorpora en 2003 y hasta el presente ha realizado más de 600 trasplantes renales incluyendo la donación de vivo.

La aventura continuaba.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

### RESUMEN

1902. Primer trasplante renal experimental con éxito (Ullman, 1902).
1906. Primer trasplante renal en humanos- xenotrasplante (Jaboulay 1906).
1933. Primer trasplante renal en humanos- homotrasplante (Voronoy, 1936).
1950. Vuelve el interés por el trasplante renal (Simonsen, 1953, Dempster (1953).
- 1950-53. Homotrasplante renal en humanos sin inmunosupresión, en París (Küss, 1951, Servalles 1951, Dubost 1951) y Boston (Hume 1955).
1953. Primer trasplante renal de donante vivo y receptor emparentados (madre e hijo), París (Michon, 1953).
1954. Primer trasplante renal con éxito entre gemelos idénticos (monocigotos), Boston (Murray J, 1958).
1958. Primera descripción de los antígenos leucocitarios (Dausset, 1958).
- 1959-62. Uso de la radiación para la inmunosupresión. Boston (Murray J. 1960) y París (Hamburger 1959, Küss, 1960).
1960. Eficacia de la 6-mercaptopurina en el trasplante renal en perros (Calne, 1960; Zukoski, 1960).
1960. Prolongada supervivencia del homotrasplante en paciente tratados con 6 mercaptopurina (6-MP) e irradiación. (Küss 1962).
1962. Uso por primera vez de la prueba cruzada para seleccionar el donante y el receptor (Hamburger 1962., Terasaki, 1965, Dausset, 1980).
1978. Uso clínico por primera vez de la ciclosporina como inmunosupresor.
- 1980-2022. Avances fundamentales en la inmunosupresión farmacológica.

### BIBLIOGRAFÍA

- CALNE R. (1960) *Lancet*, 417-418.
- CALNE R., Alexandre G.P., Murray J. E. (1962). *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 99, 743-761.
- CARREL A. (1902). *Lyon Med.* 98, 859-864.
- DAUSSET J. (1958). *Acta Hematol*, 20, 156-166.
- DAUSSET J. (1980), *Inmunogenetics* 10, 1-5.
- DEMPSTER, W. J., (1953) *Brit. J. Surg.* 40, 447-465.
- DUBOST C., Oeconomio N., Vaysse J., Hamburger J., (1951) *Bull. Soc. Med. Hop. París*, 67, 1372.
- HAMBURGER J., Vaysse J., Crosnier J., Tubiana M., Auvert J., (1959), *Press. Med* 67, 1771.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

- HUME D., (1964) *Discussion*, Ann. Surg 160, 409.
- HUME D., Merrill J.P., Miller J.P., Thorn G.W., (1955) J. Clin. Invest. 34, 327-382.
- HUME D., Magee J.H., Kauffman H.M., (1963), Ann. Surg., 158, 608-644.
- JABOULAY M. (1906). Lyon Med 107, 575-577.
- KÜSS R., Teinturier J., Milliez P. (1951) Mem. Acad. Chir, 77, 755-764.
- KÜSS R., Legrain M., Mathé G., Nedey R., Camey M., (1962). Postgrad. Med. J., 38 528-531.
- MERRIL J.P., Thorn G.W. Walter C.V. (1950) *The use of an artificial kidney*. I. Technique. J.Clin Invest 29: 412-
- MERRIL J.P., Murray J., Harrison J.H., (1956). *Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins*. JAMA 160:277-282.
- MERRIL J.P., Murray J., Harrison J.H., (1960). *Successful homotransplantation of the kidney between non-identical twins*. N Engl J Med 262: 1251-1260.
- MICHON J., Hamburger J., Oeconomos N., Delinotte P., Rich edt G., Vaysse J, Antoine B. (1953), Presse Med. 61, 1419.
- MOORE F. D., (1964), *Give and Take the Development of Tissue Transplantation* p. 14. Sauders, Philadelphia.
- MURRAY J., Merril JP., Harrison JH., J.P, Harrison J.H., (1958) Ann. Surg. 148, 343-359
- MURRAY J., Merril JP., Harrison JH., (1963), *Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy*. N Engl J Med 268: 1315-1323.
- SERVELLE M., Soulié P., Rougeulle J., (1951)., Bull. Soc. Med. Hop. Paris 67:99-106.
- SIMONSEN M. (1953). Acta path. Microbiol. Scand. 32,1-35 and 36-84.
- STARLZ T.E., Marchioro T., Waddell WR., (1963) The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent developpement of homograft tolerance. Surg Gynecol Obstet 117: 385-395.
- ULLMANN F., (1902). Wien Klin Wschr 15, 281.
- ULMANN E., (1914) Ann. Surg 60, 195-219.
- UNGER E., (1909)., Berl. Klin, Wschr. 1, 1057-1060.
- VORONOV Y., (1936). El Siglo Med. 97, 296-298.
- ZUKOSKI C. F., Lee HM., Hume DM (1960) Surg. Forum 11, 470-472.

SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 20 DE FEBRERO DE 2020

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

CAMBIO GLOBAL Y AMENAZAS SANITARIAS:  
¿ESTAMOS PREPARADOS?

POR EL  
DR. D. FERNANDO SIMÓN SORIA  
DIRECTOR DEL CENTRO DE COORDINACIÓN  
DE ALERTAS Y EMERGENCIAS SANITARIAS.  
MINISTERIO DE SANIDAD

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

\*Original no disponible



SESIÓN CONMEMORACIÓN  
125 ANIVERSARIO  
DEL DESCUBRIMIENTO DE LOS RAYOS X  
DEL DÍA 19 DE NOVIEMBRE DE 2020

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

RETOS Y OPORTUNIDADES  
DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL  
EN RADIOLOGÍA

POR EL  
EXCMO. SR. D. LUIS MARTÍ BONMATÍ  
ACADÉMICO DE NÚMERO  
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

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



Muy buenas tardes.

Sean bienvenidos a la sesión científica extraordinaria conmemoración del 125 aniversario del descubrimiento de los Rayos X. Intervendrá el Excmo. Sr. D. Luís Martí Bonmatí que pronunciará la conferencia titulada «Retos y oportunidades de la Inteligencia Artificial en Radiología».

Hoy retomamos las actividades científicas en nuestra Corporación. Hace nueve meses que no celebrábamos una sesión científica en nuestra Academia debido a la pandemia de la COVID-19. Han sido y siguen siendo tiempos muy duros.

En nombre de la Real Academia de Medicina de Zaragoza lamentamos profundamente las pérdidas humanas de esta epidemia y les damos a los familiares nuestras más sentidas condolencias.

Aprovecho para mostrar nuestro agradecimiento y reconocimiento por la labor realizada por todos los profesionales médicos y sanitarios en nuestro país.

Esta tarde, por primera vez en la historia dilatada de nuestra Real Academia, de más de 189 años, vamos a celebrar una sesión telemática.

La historia de la Radiología es fascinante. Todo comenzó la noche del 8 de noviembre de 1895, cuando Roentgen descubrió por azar los rayos X, que supuso una revolución copernicana en la medicina, en la ciencia y en la industria. La aplicación de los rayos X a la medicina se inició inmediatamente. Y nació una nueva especialidad médica la Radiología que con diversos nombres, ha llegado hasta nuestros días.

En febrero de 1896 el fotógrafo César Comas y su primo Agustín Prió realizaron la primera placa en Barcelona y se consideran los pioneros de la radiología española junto con Espina y Capo en Madrid. Entre estos pioneros destaco la figura del Dr. Celedonio Calatayud, valenciano, con un prestigioso centro radiológico en Madrid donde fue visitado por María Curie en una de sus visitas a España. Hombre culto y respetado editó el primer número de la revista Radiología, y fue el primer Catedrático de la disciplina en la Universidad Central de Madrid.

No todo fue fácil. Los pioneros de la Radiología desconocedores de los efectos biológicos de las radiaciones, pagaron un precio muy alto por no utilizar medidas de protección. En Hamburgo un monolito recuerda a 177 grandes de la Radiología, víctimas de la radiación, fundamentalmente médicos y físicos.

## REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Me parece oportuno, en este momento, destacar que esta Casa ha tenido siempre una especial sensibilidad acerca de Radiología. En 1995, bajo la presidencia de mi maestro el Prof. Marín Górriz nuestra Academia dedicó un curso académico completo al centenario del descubrimiento de los rayos X. La radiología aragonesa ha contado siempre con excelentes radiólogos. En el año 1968 los Prof. Marín Górriz y Solsona consiguieron alcanzar la Cátedra de Radiología, hecho sin precedentes en la Universidad de Zaragoza. Estos dos grandes radiólogos de la segunda mitad del siglo XX alcanzaron la presidencia de esta Academia. El Dr. Solsona, es actualmente nuestro Presidente de Honor.

La Radiología acaba de cumplir 125 años. Sigue siendo joven. Se ha ido adaptando a los diferentes avances y descubrimientos tecnológicos, ecografía, TAC, RM, PET, entre otros, hasta llegar a este año 2020.

Seguidamente paso a presentar a nuestro invitado.

El Excmo. Sr. D. Luis Martí Bonmatí es Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España y por tanto formalmente no necesita presentación porque ya es Académico Correspondiente de esta Casa.

Pero me van a permitir por cortesía académica, dar la bienvenida a nuestro invitado exponiendo un breve resumen curricular.

Antes de relacionar sus méritos, les informo de la relación genética radiológica con su apellido materno. El Dr. José Bonmatí Bonmatí, querido y recordado por todos, era su tío.

Nuestro invitado es licenciado y doctor en Medicina por la Universidad de Valencia, ambos estudios con premio extraordinario.

Realizó la especialidad de Radiodiagnóstico en el Hospital Universitario de la Fe de Valencia y desde ese instante comienza una carrera estratosférica que me llevaría mucho tiempo. Voy a aportar solamente algunas pinceladas para que puedan disfrutar de su conferencia que es lo más importante.

Ha escalado todos los peldaños de la escalera asistencial pasando por la Jefatura de Sección del Hospital Peset y la Jefatura de Servicio del Hospital Quirón de Valencia, alcanzando en 2009 la Dirección del Área de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico de la Fe en Valencia.

Es profesor titular de Radiología y Medicina Física y está acreditado como catedrático de Universidad desde 2015. Ha sido director de 28 tesis doctorales y de 13 proyectos de fin de carrera. Es profesor y organizador de numerosos cursos nacionales e internacionales de su especialidad.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Sus líneas de investigación han abarcado la resonancia magnética, la radiología clínica, el desarrollo de biomarcadores de imagen y la investigación biomédica. Tiene más de 450 publicaciones, siendo autor de nueve libros y autor de 55 capítulos de libros.

Su liderazgo e investigación es notorio, dirigiendo y participando en 33 proyectos. En la actualidad, desde 2012, dirige el Grupo de Investigación Biomédica en Imágenes, perteneciente al Instituto de Investigación Sanitaria la Fe de Valencia.

Ingresó como Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España en febrero de 2016, sesión a la que tuve el privilegio de asistir. El título era sugestivo: «Biomarcadores de imagen y medicina personalizada». Magnífico discurso que fue contestado por mi gran amigo el Prof. José Luís Carreras que afirmó: «quizás es el radiólogo español con el mejor currículum vitae»

El Dr. Martí Bonmatí es un apasionado de la radiología cuantitativa. Defiende el camino de la interdisciplinariedad científica, algo natural en las últimas décadas. La medicina avanza a un ritmo vertiginoso. En este siglo XXI estamos pasando de una medicina apoyada en una imagen radiológica, en una imagen endoscópica o una prueba laboratorio a una medicina personalizada y predictiva. La Radiología no es una excepción.

Luís Martí Bonmatí es un radiólogo de enorme prestigio nacional e internacional.

Pertenece a numerosas sociedades científicas nacionales e internacionales. Fue Presidente de la Sociedad Española de Radiología entre los años 2008-2010 y medalla de oro de la misma el año 2014. Posee numerosos reconocimientos, voy a citar uno que le hace ilusión, en el año 2014 fue Premio Teleco «Honoris Causa» del Colegio Oficial de Ingenieros de Telecomunicaciones de la Comunidad Valenciana. Es Doctor Honoris Causa por la Universidad de Tucuman (Argentina) y por la Universidad de Coimbra en 2019.

Me he dejado muchas cosas en el tintero, por razones de la brevedad. Disculpa querido Luís.

Antes de pasar la palabra a Dr. Martí Bonmatí, que nos hablará desde su querida Valencia, le voy a citar una frase del pintor de la luz, el genial Sorolla: «Yo pinto siempre con los ojos».

Vamos a estar con los ojos muy abiertos para percibir los mensajes cognitivos de la conferencia que esperamos con ilusión.

Muchas gracias.



## **LA RADIOLOGÍA Y LA MEDICINA DE PRECISIÓN: UN VIAJE CONJUNTO**

La Radiología se inicia en 1895 con el descubrimiento de los rayos x por Roentgen. Este hallazgo tuvo mucho de magia. Por primera vez se controló una radiación electromagnética que atravesaba los cuerpos y podía registrarse en una placa para de esta forma dejar constancia física de las estructuras que había atravesado. Esta contribución fundamental de la Física a la Medicina se desarrolló rápidamente gracias al desarrollo de mejores fuentes de producción de estos rayos X (tubos generadores) y de unos detectores más eficientes (película radiográfica) se conseguían imágenes muy fidedignas de los huesos y los pulmones de las personas. Esta Radiología analógica permitió a los profesionales desarrollar la correlación entre lo que se observa y lo que los pacientes presentan, dando origen al desarrollo de la ciencia de la correlación radio-patológica y de la protección radiológica al reconocer los efectos nocivos de las radiaciones ionizantes sobre los tejidos y la salud.

Esta imagen bidimensional estaba representada por la placa radiográfica y pronto se complementó con el uso de medios de contrastes, compuestos principalmente baritados y yodados, administrados para opacificar estructuras como el tubo digestivo, el sistema excretor urinario, los vasos sanguíneos y linfáticos, progresándose en el estudio de las patología y lesiones en estos sistemas. La capacidad de opacificar los vasos y poder acceder al interior del sistema vascular por su punción directa inició el desarrollo del intervencionismo radiológico, inicialmente centrado en el diagnóstico y tratamiento de la patología vascular para más adelante extenderse al tratamiento de otras lesiones, principalmente en la oncología.

Otro paso fundamental fue el desarrollo de la tomografía. En un principio el movimiento limitado del conjunto tubo-placa permitió desvelar estructuras complejas como el oído medio. Sin embargo, fue Hounsfield quien en 1971 construyó un sistema de rotación completa con reconstrucción computacional de la imagen tomográfica final. Gracias al desarrollo de la tomografía computarizada (TC) se pudieron diagnosticar los tumores cerebrales sin necesidad de suponer su presencia por el desplazamiento del sistema ventricular tras inyectar aire en el saco dural.

Aunque su conocimiento era muy interior, no es hasta la década de 1980 que se desarrolla la ecografía clínica para observar los órganos y lesiones de los pacientes a través de las imágenes digitales reconstruidas de la reflexión de las ondas de ultrasonidos. Esta nueva aportación de la Física ha permitido estudiar de forma inocua no sólo la existencia de lesiones internas, caracterizando sus componentes sólidos y quísticos, sino también incluso sus propiedades elásticas por la elastografía. Tanto fue su éxito y tan accesible su metodología que se ha implementado como técnica diagnóstica de primera línea en muchas especialidades médicas.

Por otro lado, en 1976 Mansfield inicia el desarrollo de la resonancia magnética (RM) al generar imágenes del cuerpo. Desde sus inicios como herramienta de identificación y cuantificación de compuestos, la Química aportó a la Medicina una de las principales herramientas disponibles en la actualidad para observar lo que acontece dentro de nuestro cuerpo con una calidad inimaginable. Estas imágenes tomográficas digitales permitieron diferenciar las partes internas de los órganos y sistemas con excelente capacidad, siendo fundamental principalmente en la observación de lesiones del sistema musculoesquelético y nervioso central.

Con estos desarrollos, los servicios de radiología evolucionaron a un entorno totalmente digital, haciendo necesario el desarrollo de sistemas de almacenamiento de imágenes diferentes de los archivos de placas. Estos PACS han permitido un acceso rápido a las imágenes de los pacientes y una mejor organización de los estudios y episodios. En esta época se desarrolla el procesamiento digital de la imagen médica. Esta aportación de la Ingeniería contribuyó al desarrollo del procesamiento de la imagen, permitiendo reconstruir tridimensionalmente los órganos y sistemas, manipular los niveles de grises, medir las unidades Hounsfield y progresar en la correlación radio-patológica ya iniciada.

Además, las fuentes de energía que generan las imágenes han mejorado en su calidad y complejidad. La TC ofrece en la actualidad resoluciones espectrales y de contraste de fase que permite observar estructuras de muy pequeño tamaño hasta ahora inapreciables; la RM puede analizar la composición corporal y obtener imágenes de otros núcleos diferentes del hidrógeno; y la ecografía ha desarrollado su capacidad de tratar lesiones mediante ablación térmica focal con HIFUS (*High Intensity Focus Ultrasound*).

En paralelo a estos desarrollos tecnológicos, la Radiología ha progresado en su implicación asistencial. De un grupo de profesionales que habían desarrollado conocimientos de la expresión de las enfermedades a través de la lectura de las imágenes obtenidas se ha pasado a una subespecialización de este

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

conocimiento, donde los radiólogos tienen una noción general de su especialidad pero una maestría clínica en áreas específicas. Así, los servicios de radiología crecieron en los hospitales y se organizaron para establecer una comunicación más fluida con la que transmitir un conocimiento más profundo del estado de un paciente concreto. Como ejemplo, un radiólogo abdominal no sólo detecta el desarrollo inicial de un carcinoma hepatocelular en un paciente con hepatopatía crónica sino que además define su diagnóstico, tamaño, número, propiedades y extensión, y de esta forma contribuye a definir el mejor tratamiento y, con frecuencia, otro radiólogo intervencionista lo lleva a cabo (ablación, quimioembolización, radioembolización). Otro ejemplo es el neurorradiólogo que no sólo detecta una lesión cerebral y la localiza con exactitud, sino que además es capaz de establecer su naturaleza, extensión a regiones vecinas, mejores opciones terapéuticas y presencia de comorbilidades locales. Sin embargo, esta radiología era incapaz de obtener otras informaciones fisiopatológicas muy importantes en la práctica asistencial. Así, y siguiendo con el ejemplo del glioblastoma, la extensión de la infiltración peritumoral pasa desapercibida, la relación con los fascículos de sustancia blanca y núcleos funcionales relevantes adyacentes a la lesión no se objetiva, los cambios relacionados con la permeabilidad de los vasos neoformados y la oxigenación regional no se gradan, las diferentes regiones con comportamiento variable y diferente sensibilidad a la terapia no se identifican, y no se estima con precisión el pronóstico ni la supervivencia de un paciente concreto.

En este entorno de excelencia clínica con limitaciones irrumpen un desarrollo tecnológico asociado a la digitalización y el procesamiento de la imagen digital para dar solución al paso de la Medicina Poblacional (el conocimiento se obtiene del comportamiento de grupos de pacientes) a la Medicina Personalizada (que reconoce que las personas y sus enfermedades son modelos dinámicos con expresiones muy variables). La Imagen Computacional nace como la ciencia que estudia las propiedades y el comportamiento de los tejidos a partir de las imágenes adquiridas, en un intento de estimar y describir aquellos aspectos relevantes para la enfermedad en un paciente dado, con exactitud, veracidad y reproducibilidad.

En sus comienzos, este análisis digital de las imágenes se basó en hipótesis y modelos de base biológica con la intención de conocer las variaciones en la expresión fenotípica al revelar eventos imposibles de observar de forma subjetiva. Como ejemplo de mi propia experiencia, demostramos a través del análisis computacional de las imágenes los siguientes eventos y su relación con la expresión de la enfermedad: el daño neuronal en pacientes con esclerosis múltiple (p.ej. *Brain* 2004; 127:89); los cambios iniciales en la densidad

neuronal del córtex cerebral (p.ej. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008; 32:72) y su asociación con una respuesta emocional auditiva cerebral anómala en la esquizofrenia (p.ej. *Radiology* 2007; 244:549); la neoangiogenesis por degeneración del cartilago articular (p.ej. *Journal Magnetic Resonance Imaging* 2008; 27:171); las distintas métricas de estructura trabecular del hueso en la osteoporosis (p.ej. *American Journal Roentgenology* 2008; 191:721); las alteraciones de la red motora cortical en los pacientes con escoliosis (p.ej. *European Spine Journal* 2011; 20:1069); la valoración de la esteatosis y la sobrecarga de hierro en el hígado (p.ej. *Abdominal Imaging* 2012; 37:180); los cambios inflamatorios y fibrosos asociados a la hepatopatía crónica (p.ej. *Abdominal Radiology* 2017; 42:468); la gradación (p.ej. *European Radiology* 2013; 23:3456), fenotipado (p.ej. *PLoS One* 2015; 10:e0125143) y valoración pronóstica (p.ej. *Radiology* 2018; 287:944) de pacientes con glioblastoma cerebral; y la agresividad del cáncer de próstata (p.ej. *European Radiology* 2017; 27:3392).

Los biomarcadores computacionales aportados por la imagen médica han ido parejos a la implementación del informe estructurado cuantitativo, generando una información objetiva, completa y consensuada de la situación del paciente. La información generada en estos informes se almacena como macrodatos para su explotación posterior (p.ej. *Methods of Information in Medicine* 2017; 56:248).

Gracias pues a los informes estructurados, los biomarcadores de imagen y la digitalización de las historias clínicas con sus datos analíticos, patológicos y genéticos, se pueden generar en la actualidad grandes bases de datos relacionadas con la capacidad de extraer de forma fiable, rápida y segura la información necesaria para mejorar la asistencia (cuadros de mando) y la investigación (uso secundario de datos del mundo real). Estos datos del mundo real permiten el desarrollo de modelos predictores generados mediante herramientas de Inteligencia Artificial. Los modelos actuales usan datos radiómicos (atributos estructurales de la imagen radiológica) y parámetros dinámicos (atributos relacionados con cambios en la señal al modificar parámetros de adquisición), resueltos en espacio (mapas paramétricos) y en tiempo (variaciones temporales). Estos datos extraídos se emplean para construir modelos basados en las correlaciones con la realidad biopatológica. Los resultados de estos modelos pueden considerarse como Biomarcadores de Imagen si pueden subrogarse de forma fiable y reproducible a un evento tisular concreto, una respuesta terapéutica dada o un pronóstico funcional relacionado con la enfermedad.

Considerando que para cada evento biopatológico hay una firma nosológica medible, los modelos basados en minería de datos e inteligencia artificial

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

deben generar firmas como relaciones multiparamétricas con inferencia de causalidad. Estas firmas permiten además analizar la heterogeneidad en la expresión al demostrar que las lesiones tienen áreas nosológicamente similares que se consideran como hábitats o nichos de comportamiento similar para el evento que se está analizando. El análisis de esta heterogeneidad (en una misma lesión, entre lesiones en diferentes ubicaciones de un mismo paciente y entre diferentes pacientes) es la base de la imagen radiómica computacional y la inteligencia artificial.

Los desarrollos de la Inteligencia Artificial (con el Aprendizaje Profundo y las Redes Neuronales Convolucionales) han impactado no sólo en la creación de modelos predictores, sino también en la reconstrucción y obtención de mejores imágenes, la segmentación de órganos y lesiones (Supervisión Profunda), y en la cuantificación automática de diversas características de los tejidos (Características Profundas).

La Física, la Química, la Ingeniería y las Ciencias de la Computación convergen a través de la Radiología y la Imagen Médica en una **Medicina de Precisión**. Junto con el conjunto de datos mínimos que definen un episodio clínico y la interoperabilidad con parámetros moleculares y genéticos relevantes a una entidad determinada, la imagen computacional constituye uno de los mayores avances de la medicina actual. Al igual que la Radiología en sus inicios, esta imagen computacional tiene mucho de magia. Para muchas situaciones clínicas, se están definiendo entornos de causalidad en base a estos datos para así predecir el mejor tratamiento y explicar la evolución esperable de un paciente concreto. Con esta aproximación estamos ahora involucrados en PRIMAGE, ChAImeleon, ProCancer-I y Per-Pro-Glio, todos ellos Proyectos Europeos de investigación Horizon2020 en Inteligencia Artificial, Imagen Médica y Cáncer.

### AGRADECIMIENTOS

Parte de estas opiniones están basadas en la conferencia «Retos y oportunidades de la Inteligencia Artificial en radiología) que impartí el 19 de noviembre de 2020 en la Real Academia de Medicina de Zaragoza por invitación de su Presidente, el Excmo. Sr. Dr. D. Luis Miguel Tobajas, como Conmemoración del 125 Aniversario del descubrimiento de los rayos X.



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 26 DE NOVIEMBRE DE 2020

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

ORIGEN Y EVOLUCIÓN  
DE LAS ENFERMEDADES EMERGENTES  
TRANSMITIDAS ENTRE LOS ANIMALES  
Y EL HOMBRE

POR LA  
ILMA. SRA. D<sup>a</sup>. CARIDAD SÁNCHEZ ACEDO  
ACADÉMICA DE NÚMERO  
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA



Excmo Sr Presidente,  
Ilustrísimas Ilustrísimos Señores Académicos,  
Señoras y Señores

Mis primeras palabras son para agradecer al Presidente y a la Junta Directiva de esta Real Academia de Medicina, la iniciativa que han tenido de organizar, un ciclo de conferencias sobre el Covid 19, pese a las dificultades propias del momento que estamos viviendo.

Inicialmente, participaremos los miembros de la Sección de Medicina Preventiva, tratando de esclarecer algunos aspectos relacionados con esta Pandemia.

Por todo ello, y a modo de preámbulo, en mi condición de parasitóloga me dirijo a Uds virtualmente, para hablar sobre el

## **ORIGEN Y EVOLUCIÓN DE LAS ENFERMEDADES EMERGENTES TRANSMITIDAS ENTRE LOS ANIMALES Y EL HOMBRE**

La Historia de las enfermedades tanto del hombre como de los animales, corre pareja con la propia humanidad. Existen documentos que acreditan la existencia de graves epizootias que afectaban a los animales y se transmitían a la especie humana como el Carbunco, la Viruela, la Sarna y la Rabia.

En el medio Oriente, se asociaban ciertas enfermedades del hombre con el consumo de alimentos y esta relación quedó codificada por Moisés en el Pentateuco, en los Códices de Eshumance (1.900 A.C), Kahun (1.800 a. C) y en el papiro de Ebers (1.500 a. C).

Asimismo, Hipócrates (460 a.C), Aristóteles (384 a. .C), Colofón (275 a. C), Aristófanes (257 a.C) y Galeno (129 a.C) hicieron referencia al riesgo de consumir ciertos alimentos de origen animal. De hecho, en el momento actual, millones de mulsumanes y judíos consideran como mandamiento religioso la prohibición de consumir carne de cerdo, considerada como dañina para el hombre, y relacionada probablemente con algunas enfermedades como la Triquinelosis.

El término Zoonosis (del griego *zoon*, animal y *osis*, enfermedad) fue acuñado en 1845 por Virchow, para designar un grupo de enfermedades infecciosas que el hombre contrae de los animales. Etimológicamente este término significa «enfermedades animales», por lo cual se propusieron otros, como Antropozoonosis, cuando la transmisión de las enfermedades se produce desde los animales al hombre; Zooantroponosis, cuando ocurre desde el hombre a los animales y Anfixenosis, cuando es indistintamente en una u otra dirección.

Sin embargo, y teniendo en cuenta que en muchas ocasiones es difícil conocer el origen de la infección, en el primer informe de la reunión del grupo mixto OMS/FAO celebrada en Ginebra en diciembre de 1950 estableció el término *Zoonosis* y las definieron como *Enfermedades que se transmiten de forma natural entre los animales vertebrados y el hombre*.

Inicialmente el número de enfermedades reconocidas fue en torno a 10, refiriéndose a algunas como la Hidatidosis transmitida del perro al hombre, la Cisticercosis vacuna y porcina, el Carbunco, la Triquinosis y la Rabia. Posteriormente en 1950 el grupo mixto OMS/FAO incorporó una lista de más de 80 enfermedades y afirmaba que se trataba de una de las ramas principales de la Salud Pública Veterinaria.

En el momento actual el número de Zoonosis se cifra en más de 200, y está previsto que se incrementen en los próximos años, por lo cual este amplio grupo de enfermedades constituyen un problema de gran magnitud en el que los animales desempeñan un papel fundamental como fuentes de contagio.

Según la OMS anualmente, se producen alrededor de mil millones de infecciones humanas que suponen el 25% de las consultas médicas, siendo la principal causa de muerte y dos millones de personas fallecieron por enfermedades zoonóticas el año 2019.

## **ETIOLOGÍA DE LAS ZONOSIS Y ANIMALES RESERVORIOS**

Los animales constituyen una importante fuente de infección para la especie humana, ya que 80% de los organismos patógenos de origen animal son zoonóticos y 77% de estos, son compartidos por diversas especies animales, por lo cual son una de las amenazas más serias con las que se enfrenta la salud humana.

De los 1.415 agentes conocidos que afectan a la especie humana (61-65%), es decir 6 de cada 10 enfermedades infecciosas humanas son de origen animal y 12-13% emergentes. Los agentes productores de este amplio grupo de enfermedades son virus (43%), bacterias (27%), parásitos (25%) y hongos (5%).

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Los animales domésticos constituyen la principal fuente de infección ya que transmiten al hombre 71% de las infecciones zoonóticas. Por otra parte, los animales de abasto como son el ganado vacuno, porcino, ovino y caprino representan la principal fuente de infección (38%), seguido de los animales de compañía (27%) entre los cuales cabe citar principalmente los carnívoros, y en menor proporción otras especies animales como roedores (10%), aves (9%), simios (8%), pescados y moluscos (6%) y otros mamíferos (2%). Los animales domésticos, los primates y los quirópteros son los mayores portadores de virus zoonóticos.

### ORÍGEN DE LAS ZONOSIS

Se puede atribuir a la Tierra una edad aproximada de 4.500 millones de años. Según Schopf (1979), los fósiles más antiguos conocidos (3.456 millones de años), proceden de Australia y Sudáfrica y son microorganismos semejantes a las bacterias y a las algas verdiazules de hoy. Sin embargo, determinar el origen de los organismos productores de estas enfermedades es complejo, lo mismo que sus causas, teniendo en cuenta la escasez de fósiles encontrados por lo cual existen una gran diversidad de suposiciones e hipótesis al respecto, basadas en los métodos tradicionales de anatomía comparada y paleontología y más recientemente en la Biología molecular gracias a la cual se ha llegado a la conclusión de que la totalidad de los seres vivos actuales pertenecen a tres linajes unitarios: *Archebacterias*, *Eubacterias* y *Eucariotas*. (Fig. 1)

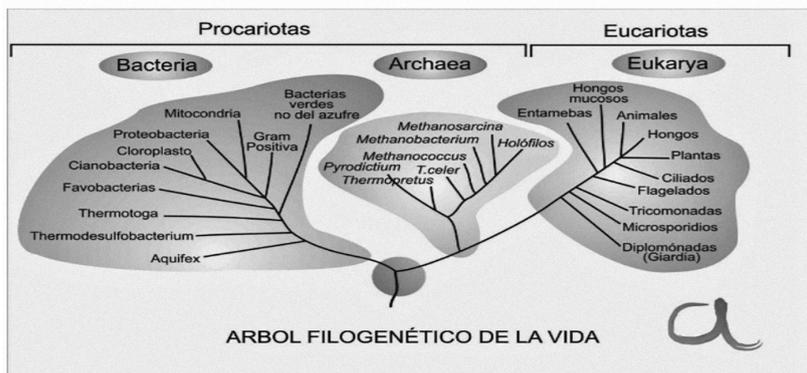


Figura 1

De acuerdo con la hipótesis de Oparín (1924), confirmada por Miller en 1950, la aparición de la vida estuvo precedida de un período de tiempo en el que se formaban y acumulaban moléculas complejas, proceso que se

denomina evolución química o evolución prebiótica según la cual había muy poco oxígeno y este se encontraba combinado en compuestos sencillos como agua, monóxido de carbono, dióxido de carbono, óxido de silicio, hidrógeno, oxígeno y varios metales.

A lo largo de 3000 millones de años, los únicos seres vivos que existieron eran microorganismos primitivos, microscópicos y relativamente simples que originaron los sistemas bioquímicos y la atmósfera rica en oxígeno de la que dependemos.

Según la hipótesis autotrófica el primer ser vivo debió ser un autótrofo, un auto alimentador. En favor de esta hipótesis está el hecho de que tales organismos son independientes de otros organismos vivos en lo que se refiere a sus compuestos orgánicos, los cuales fabrican por sí mismos. Estas primeras moléculas tenían capacidad de replicación, contenían enzimas, proteínas complejas que posibilitaban las reacciones químicas de las que depende la vida y una membrana que separaba estas células del ambiente. El conocimiento de las funciones del ARN, parece indicar que las propiedades autoenzimáticas de estas moléculas han sido decisivas en la evolución de estas primeras células al controlar la síntesis propia a partir de nucleótidos producidos por evolución química.

Por el contrario, la hipótesis heterotrófica postulada en 1928, afirma que el primer organismo debió haber sido heterotrófico, algo así como los virus, procedentes de moléculas primitivas (Flirt et al. 2.000), que con el paso del tiempo fueron perdiendo genes, se hallan en todos los ecosistemas de la tierra y desempeñan un papel central en la evolución temprana antes de la diversificación del último antepasado común universal en Bacterias, Arqueas y Eucariotas (figura 1). Durante 1.500 millones de años, Bacterias y Arqueas fueron las únicas formas de vida del planeta.

Woose (1987) y Sogin (1991), proponen la existencia del Urcaariote/Progenote que vivió hace 3500 millones de años, evoluciono consecutiva y sucesivamente mediante mutación, recombinación genética y selección natural durante el Precámbrico en la mayoría de los hábitats naturales (Barghoon 1971), dando lugar a los actuales Procariotas .

De acuerdo con estas teorías, todos los seres vivos de la tierra están relacionados entre sí y con las células primitivas originales. Actualmente, se conocen más de dos millones de especies que difieren entre sí en el tamaño, la forma, el estilo de vida, así como en la composición del ADN que contiene la información genética. Por lo tanto, según Dobzhansky, la evolución se puede describir en términos genéticos como un proceso de cambio en la constitución

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

genética de los organismos a través del tiempo y nada tiene sentido en biología, excepto bajo el prisma de la evolución.

Por otra parte, el paso de Procariotas a Eucariotas es uno de los sucesos más importantes de la evolución. Las células Eucariotas aparecieron aproximadamente hace 1400-1500 millones de años, a mediados del Paleoproterozoico y evolucionaron durante 600 millones de años.

El origen de estos organismos según Margulis (1970, 1981), se produjo mediante asociaciones mutuales o simbióticas conocida como endosimbiosis secuencial. De acuerdo con estas teorías, estos organismos denominados protobiontes eran seres de vida libre que utilizaban el oxígeno y el agua libre de sus procesos metabólicos y en el momento de las glaciaciones una gran parte sucumbieron y otros se asociaron con otros seres, para satisfacer sus necesidades pudiendo resultar beneficiosas para ambas partes, perjudiciales para ambas o bien beneficiosas o perjudiciales para una de ellas.

En un principio esta asociación fue un simple Inquilinismo o una Foresis en la que uno de los asociados actuaba como simple transportador proporcionando refugio, soporte o transporte a otro organismo de especie diferente, para derivar en una asociación Simbiótica (término creado por Ant de Bary, 1879), con beneficio para uno de los asociados. Posteriormente esta asociación, derivó en un Mutualismo en el que ambas especies no podían vivir crecer o reproducirse más que en asociación con el otro mutual.

Progresivamente, dicha asociación se convirtió en un Comensalismo, en la cual una de las especies funcionaba como huésped sin recibir daño ni beneficio y la otra como simple comensal obteniendo alimento sin producir daño, utilizando las sobras de su asociado (Pearse, 1934). Sin embargo, esta asociación derivó en un Parasitismo, ya que como organismos especializados, estrechamente adaptados a un biotopo particular fueron capaces de asegurar su supervivencia reproduciéndose de manera intensa y produciendo daños a su hospedador.

En definitiva, todos los autores están de acuerdo en admitir que los organismos actuales, conocidos como patógenos proceden de formas de vida libre, con potencial capacidad de adaptación para amoldarse a nuevas condiciones de vida, y el determinante que lo impulsó fue en unos casos meramente accidental, y en otros tal vez la necesidad de alimento, o de refugio, fue la que determinó su adaptación a un nuevo género de vida en sus hospedadores.

En el momento actual, existen más de 2 millones de especies que difieren entre sí en el tamaño, la forma y el estilo de vida, así como en la composición del ADN que contiene la información genética.

## ETAPAS

De la primera etapa Oligocénica, proceden las especies patrimoniales hominoideas como son especies de flagelados inicialmente de vida libre: *Naegleria fowleri* que produce *meningoencefalitis* en humanos, y *Giardia intestinalis*, parásita del tracto intestinal de numerosas especies de mamíferos, incluida la especie humana. También proceden de esta época, algunas especies del género *Plasmodium* que producen la Malaria y dos especies de Filarias como *Loa loa*, y *Wuchereria bancrofti*.

La segunda etapa Miocénica, de larga duración sienta las bases zoológicas anatómicas y de comportamiento para la hominización. La vida en el suelo, la gran extensión geográfica y la alimentación vegetal dieron lugar al desarrollo de ciertas especies como *Necator americanus* y *Trichuris trichura* que se desarrollan en el intestino humano, junto con otras especies como *Oesophagostomum apidostomum*, *Bertiella studeri* y *Strongyloides fülleborni* que se desarrollaron en simios y posteriormente se adaptaron al hombre.

Posteriormente, en el Plioceno la adopción de hábitos recolectores se corresponde con el desarrollo de especies como *Strongyloides stercoralis* (figura 2) inicialmente de vida libre, cuyas larvas penetran a través de la piel humana y diversas especies del género *Schistosoma* (*S. haematobium*, *S. japonicum*) que completan su ciclo evolutivo en humanos, mediante la penetración de furcocercarias a través de la piel

La cuarta etapa, Pleistocénica, paleolítica, corresponde al hombre cazador en que adquirió especies derivadas de sus hábitos carnívoros, como *Trichinella*, *Cisticercus cellulosae*, *Sarcocystis* y *Toxoplasma gondii* entre otras.

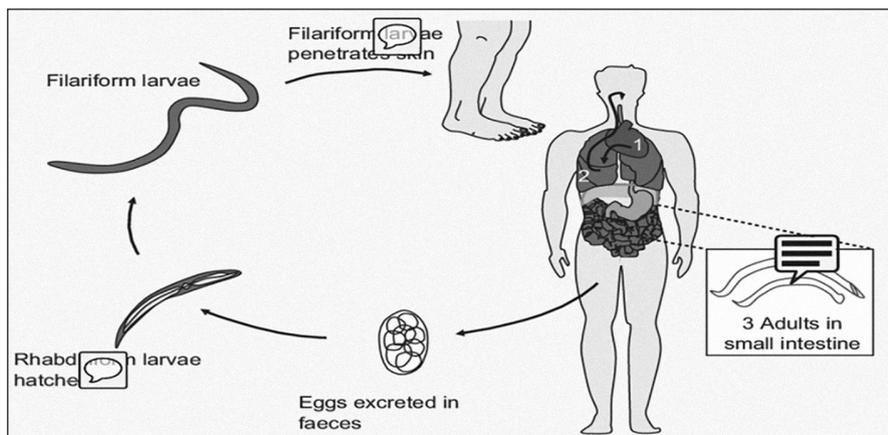


Figura 2

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

La quinta etapa Neolítica, corresponde a la domesticación de las especies animales, por ejemplo, *Balantidium coli* que se transmite del cerdo al hombre. También proceden de esta época numerosas especies parásitas de carnívoros como *Toxocara canis*, o *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum* que se desarrollaron inicialmente en mosquitos del género *Phlebotomus*.

### ADAPTACIÓN

El resultado de esta vida en común es la presencia de tendencias adaptativas como consecuencia del modo de vida que estos seres han elegido, y representa un tipo de convergencia evolutiva bien progresiva o regresiva, que se manifiesta por supresiones, transformaciones o aparición de nuevos órganos y funciones.

El término preadaptación fue utilizado por primera vez por Davenport. En realidad es un proceso propio de la evolución natural de un organismo a través de la selección natural que permite adaptarse a las condiciones de su hábitat con el fin de desarrollar con éxito sus funciones.

Para Dowdeswell (1966), el poder de adaptación de los seres vivos es el resultado directo de la flexibilidad de su constitución. Podemos afirmar que la adaptación consiste en una combinación de caracteres, estructura, fisiología, comportamiento y modo de vida que se ha ido desarrollando durante largos períodos de tiempo. La adaptación está unida y limitada por la variabilidad genética del patógeno que facilita la evasión de la respuesta inmune.

Cuanto más íntima fue la unión entre estos seres y sus hospedadores, las modificaciones fueron más profundas dando lugar a la supresión, transformación o aparición de nuevos órganos y funciones, que a veces son muy semejantes incluso entre especies muy alejadas, lo cual en definitiva representa un fenómeno de convergencia evolutiva.

Por lo tanto, los organismos patógenos actuales han desarrollado a lo largo de su vida en común con los hospedadores, una serie de tendencias adaptativas tanto anatómicas como morfológicas o fisiológicas, independientemente de su origen taxonómico, lo cual representa un tipo de convergencia evolutiva bien regresiva o regresiva como resultado de la doble influencia del medio ambiente y del género de vida.

Por ejemplo los virus coevolucionaron íntimamente con sus hospedadores, debido a que son organismos intracelulares extremos, y requieren de la supervivencia del hospedador para asegurar su propia supervivencia, lo cual sugiere que una buena parte de los virus se encuentran en proceso de adaptación y que una vez lograda, su estrategia consiste en perpetuarse y propagarse sin afectar

al hospedador. Desde el punto de vista de la evolución, los virus son un medio importante de transferencia horizontal de genes, la cual incrementa la diversidad genética e impulsa la evolución biológica.

A lo largo de esta vida en común, todos estos organismos actualmente conocidos como patógenos, han sufrido una serie de adaptaciones, entre las cuales, las morfológicas son en general las más frecuentes especialmente en las especies parásitas. En los ectoparásitos el hecho más característico es el aplanamiento dorso ventral del cuerpo y el acortamiento corporal, que favorece el ataque a la superficie del hospedador.

Por el contrario, los endoparásitos intestinales muestran tendencia al alargamiento corporal, y al desarrollo de órganos de fijación como los ganchos o los botridios para sujetarse. Uno de los sistemas más directamente afectados es el aparato digestivo, sobre todo en el caso de los endoparásitos, como sucede con los cestodos en los que la nutrición se realiza a través de la superficie corporal y carecen de aparato digestivo mientras que algunos artrópodos hematófagos tienen hipertrofiado el tracto digestivo como sucede en las hembras de los Ixódidos.

Quizás la adaptación común a todas las especies es el incremento de la actividad reproductora. En unos casos incrementando el número de óvulos y espermatozoides, y en otras especies reproduciéndose asexualmente por esquizogonía como sucede en determinadas especies de Protozoos, o por hermafroditismo en el caso de los platelmintos. Esta adaptación es especialmente evidente en algunas especies de Platelmintos como el género *Schistosoma* (figura 3) en que se ha producido dimorfismo sexual y los machos tienen un canal ginecóforo para alojar a la hembra.

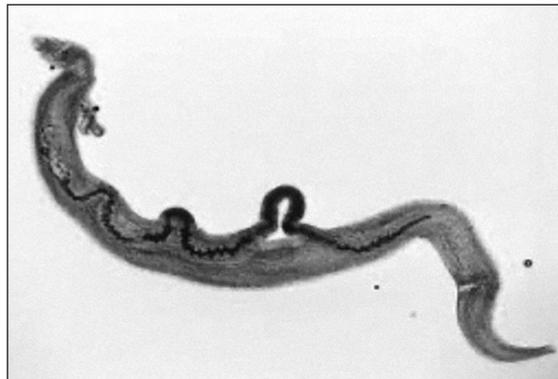


Figura 3

Existen numerosos ejemplos de adaptación fisiológica de estos organismos a sus hospedadores, como sucede en *Dermanysus gallinae*, artrópodo adaptado únicamente a las aves y al hombre, o *Plasmodium knowlesi* a simios y humanos. Esta adaptación fisiológica es extrema en algunas especies como *Spilopsyllus cuniculi*, en la que las hembras de esta especie de pulga necesitan ingerir sangre de las hembras de lepóridos para realizar la puesta de huevos.

El cuarto tipo de adaptación es de tipo etológico, como vía para garantizar un mayor éxito en la continuidad de la especie. Un ejemplo muy ilustrativo lo proporciona el nematodo *Dirofilaria immitis*, cuyas microfilarias se encuentran en la sangre de los carnívoros en las horas de la tarde, justo cuando los insectos del género *Culex* o *Aedes* realizan la toma de sangre, asegurando de esta forma la transmisión de las larvas cuando son infectantes.

## ESPECIACIÓN

Otra de las consecuencias de la coevolución de estos organismos es la Especiación, término aplicado por Simpson en 1944 para definir la evolución filética en la que una especie cambia a otra morfológicamente distinta con el paso del tiempo.

La Especiación, es un proceso mediante el cual una población de una determinada especie da lugar a otra u otras especies. A lo largo de 3.800 millones de años se han producido una enorme diversidad de organismos, millones de especies de todos los reinos que han poblado la tierra..En definitiva, cada especie es un experimento biológico y estas constituyen un aspecto de la evolución (Huxley, 1942).

Este fenómeno comprende dos etapas, una primera en la que se inicia el aislamiento reproductor debido a la divergencia genética entre poblaciones y la segunda en la que se completa el aislamiento al ser favorecido por la selección natural.

La especiación puede producirse por aislamiento ecológico (Alotrópica), por aislamiento del hospedador (Alohospitálica), por separación geográfica de generaciones que desciende de un antepasado común (Alopátrica) o por separación ecológica y genética (Simpátrica). A lo largo de millones de años, se han formado millones de organismos, conocidos como virus, bacterias, parásitos y hongos.

## ESPECIFICIDAD

Otra de las consecuencias de la adaptabilidad de los seres vivos es la especificidad, que puede ser definida como la adaptabilidad o afinidad de un organismo a un hospedador o a un grupo de hospedadores. La Especificidad es una cualidad de índole fisiológica que representa una perfecta adecuación biofísica o bioquímica.

En el transcurso de la vida en común a lo largo de largos períodos de tiempo, estos organismos han llegado a adaptarse a sus hospedadores, de tal modo que en ellos encuentran las condiciones adecuadas para su desarrollo convirtiéndose en específicos. De modo general en el transcurso de la vida en común a lo largo de períodos largos, determinados organismos han llegado a adaptarse a sus hospedadores, de tal modo que en ellos encuentran las condiciones adecuadas para su desarrollo convirtiéndose en específicos.

Según su grado de especificidad, unos organismos son estenoxenos o estenoadaptativos cuando solo pueden sobrevivir en un hospedador, por ejemplo *Plasmodium falciparum*, productor de la Malaria, y *Onchocerca volvulus* que solamente se desarrollan en humanos. Por el contrario otros organismos son polixenos o euriadaptativos, y pueden desarrollarse en un gran número de hospedadores.

Precisamente estos organismos que tienen una gran capacidad adaptativa en diversos hospedadores, son los productores de estas enfermedades conocidas como Zoonóticas. Por ejemplo, *Toxoplasma gondii*, parásita a 320 especies de mamíferos, *Trypanosoma cruzi*, productor de la enfermedad de Chagas aislado en 150 especies de mamíferos o *Plasmodium knowlesi*, inicialmente parásita de simios que se ha transmitido al hombre produciendo una forma muy grave de Malaria.

En general aquellos organismos que tienen una estrecha especificidad por un único hospedador, tienen mayores probabilidades de sucumbir, ya que ambos han evolucionado y especiado conjuntamente a lo largo de la relación antigua.

## ZONOSIS. SALTO DE LA BARRERA

La capacidad de adaptación de determinados organismos en diferentes hospedadores ha dado lugar a lo que se denomina *Salto de la barrera de especie*, que en definitiva representa la transmisión atípica de un organismo patógeno desde un hospedador reservorio a un nuevo hospedador. Esta transmisión puede producirse entre animales domésticos o salvajes y también desde todos ellos al hombre, en cuyo caso se denomina *salto de barrera zoonótico*, proceso en el que un patógeno animal se establece en el hombre.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

La probabilidad de que esto suceda, depende de la interacción entre diversos factores relacionados con la capacidad de adaptación del organismo patógeno y del propio hospedador. lo cual se acompaña habitualmente de graves consecuencias desde el punto de vista clínico (alta mortalidad, rápida difusión). Este es uno de los mecanismos de aparición más frecuente en las enfermedades emergentes.

El salto de la barrera de especie se produce en tres fases progresivas (Morse et al. 2012). La primera se produce dando lugar a la exposición del nuevo hospedador al patógeno, en el que intervienen factores genéticos y biológicos (mutaciones, recombinaciones) tanto en los organismos invasores como en los hospedadores.

En la segunda etapa se produce la infección del nuevo hospedador, dependiendo de factores como la presencia de receptores celulares (tipo integrina, o de la acetilcolina como en el caso del virus de la Rabia) y la tercera etapa se refiere a la capacidad de transmisión dentro de la nueva especie, lo que facilita su rápida difusión y los efectos correspondientes.

La continuación de este proceso de adaptación depende de la ecología y comportamiento de las dos especies, así como de la biología de la transmisión del organismo patógeno.

### **ZOONOSIS. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN**

La enorme variabilidad de organismos patógenos se correlaciona con una gran variabilidad de ciclos biológicos, por lo que la transmisión de los mismos, puede ser directa (Ortozoonosis) o indirecta (Ciclozoonosis, Metazoonosis, Saprozoonosis).

La transmisión directa (Ortozoonosis), se efectúa desde un hospedador vertebrado a otro vertebrado, mediante contacto, vehículo o vector mecánico. En el transcurso de esta transmisión, el agente infeccioso experimenta muy poco o ningún cambio reproductivo y tampoco sufre modificación alguna de carácter evolutivo. Un ejemplo es el de la Rabia, transmitida del perro al hombre por la saliva, y otras como la Sarna o Tiña que se transmiten por contacto, o algunos Virus que se transmiten por aerosoles (Covid 19) (figura 4).

Las Ciclozoonosis, se transmiten entre dos hospedadores vertebrados, uno de los cuales está representado por la especie humana y uno de los vertebrados actúa como hospedador definitivo y otro intermediario.



Figura 4

Por ejemplo, la Hidatidosis se transmite del perro como hospedador definitivo, a los humanos, ganado ovino, vacuno, porcino y équidos que son los hospedadores intermediarios en los que se desarrolla el quiste hidatídico. Asimismo, podemos citar otras zoonosis como la Cisticercosis bovina y porcina, que se transmiten al hombre por el consumo de carne con *Cisticercus bovis* y *C. cellulosae*, y dan lugar al desarrollo de *Taenia saginata* y *T. solium*, respectivamente en el intestino humano.

Se da el nombre de *Metazoonosis*, a aquellas enfermedades que se transmiten mediante vectores invertebrados. Las enfermedades transmitidas por vectores (ETV), están relacionadas con numerosos factores entre los cuales cabe señalar la densidad poblacional de los artrópodos, el cambio climático, los viajes, la superpoblación y el hacinamiento de vectores y de hospedadores receptivos.

Aproximadamente 53% de las Zoonosis se transmiten directamente, 35% por contacto, mientras que 47% se transmiten indirectamente, y de estas 28% se realiza mediante vectores.

Existen 1.200.000 especies de Artrópodos, de los cuales moscas y mosquitos transmiten 140 sp. de organismos patógenos (68 sp de Virus y 49 sp. Parásitas). Enfermedades como el Paludismo, o la Leishmaniosis entre otras son transmitidas por mosquitos. Se calcula que 3.500 especies de mosquitos, transmiten enfermedades a 100 millones de personas/año. Por otra parte, las garrapatas transmiten 21 especies de Virus y 8 especies de Rickettsias, una de ellas la enfermedad de Lyme.

Finalmente, en las *Saprozoonosis*, se incluyen aquellas zoonosis en las que participa tanto un hospedador vertebrado como un elemento no animal que sirve como lugar de desarrollo o reservorio. Por ejemplo *Ancylostoma caninum* se desarrolla en el tracto intestinal de los carnívoros, elimina huevos con las heces, eclosionan las larvas infectantes que penetran a través de la piel humana, produciendo el denominado *Complejo larva migrans cutáneo*.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Otro ejemplo es el de *Toxocara canis* que también se desarrolla en el intestino de carnívoros y produce en la especie humana el *Complejo larva migrans visceral* tras la ingestión de huevos con larvas de segundo estadio infectantes.

### **ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES/ FACTORES QUE DETERMINAN LA EMERGENCIA**

La primera vez que se utilizó el término Emergente fue en 1962 en un brote de Babesiosis equina en EEUU. Años más tarde (1971), Sencer publicó una revisión sobre enfermedades emergentes diferenciando el origen de las mismas en Bacteriano, Fúngico, Vírico o Parasitario.

Se definen como enfermedades emergentes aquellas de reciente aparición, no conocidas e incluso descubiertas o descritas previamente, pero que evidencian un incremento de su incidencia, expansión geográfica o aparición en nuevos hospedadores o vectores.

El término Reemergente corresponde al resurgimiento de enfermedades anteriormente conocidas, controladas que habían sido aparentemente erradicadas o su incidencia había disminuido y cuya frecuencia y/o mortalidad se encuentra en constante aumento.

Realmente, estas enfermedades no tienen fronteras y han sido junto con las guerras y las hambrunas las mayores amenazas para la supervivencia y progreso a lo largo de la historia. De las 70 enfermedades emergentes descritas en los últimos 30 años 43% son de distribución mundial.

Cada año se diagnostican 5 nuevas enfermedades, de las cuales 3 son de origen animal (60%) y 805 de los agentes que pueden utilizarse con fines de bioterrorismo son zoonóticos. En la actualidad el mundo se enfrenta al riesgo de expansión de nuevas y viejas enfermedades como resultado de la combinación de microorganismos, hombre y medio ambiente y su dispersión deriva de la globalización por lo que mitad de la población mundial está en riesgo de contraer una enfermedad.

Dentro de las enfermedades emergentes, las de origen animal constituyen un problema sanitario y social de gran actualidad, ya que los organismos zoonóticos han generado epidemias que han causado estragos existenciales, económicos y sociales como sucede con el SIDA, o el Sarampión y 80% de las Pandemias y 20% de las Epidemias detectadas en Europa son de origen animal.

Se calcula que 61-65% de las enfermedades infecciosas humanas son de origen animal y además 75% de las enfermedades infecciosas emergentes humanas son zoonóticas. Es decir 3 de cada 4 enfermedades emergentes humanas

proceden de los animales. Los animales silvestre son los principales reservorios de enfermedades emergentes 71,8%, de las cuales 60,3% son producidas por organismos zoonóticos y los principales implicados son los animales ungulados: vacas, ovejas, cabras y cerdos (figura 5).

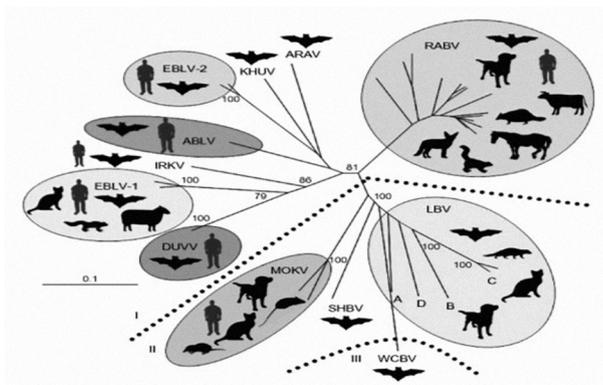


Figura 5

En el período comprendido entre 1940 y 2004, se han diagnosticado 335 enfermedades emergentes, de las que 70% son zoonóticas, y 44% son debidas a Virus, 30% a Bacterias, 17% a Parásitos (11% Protozoos y 6% Helmintos) y 9% a Hongos.

Los Helmintos parecen ser los patógenos menos emergentes a pesar de que numerosas especies son zoonóticas. Es probable que esto se deba a que estas especies tienen ciclos vitales complejos que restringen su capacidad de adaptación a nuevos hospedadores o a ámbitos geográficos.

Este amplio grupo de enfermedades se transmite directamente (53%) e indirectamente (47%) y de estas, 22% se transmiten por vectores. Por ejemplo, los Virus que se transmiten directamente tienen menos oportunidades de ser zoonóticos que los que se transmiten indirectamente, y especialmente lo son aquellos que se transmiten mediante vectores. Más de un tercio de la población humana vive en áreas de riesgo para contraer enfermedades transmitidas por artrópodos y este grupo de enfermedades representa el 17% de las enfermedades infecciosas .

En los últimos 25 años, se han identificado más de 100 nuevos microorganismos de los que el 70% son virus. Existen 1,67 millones de virus de los que 631.000-827.000 (75% ) pueden ser zoonóticos, por lo que este amplio grupo de enfermedades constituye una de las amenazas más serias con las que se enfrenta la humanidad.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Las enfermedades producidas por virus ARN y por Rickettsias son las que tienen mayor probabilidad de ser de origen animal (80-100%). Efectivamente los Virus RNA son más zoonóticos que los ADN, porque tienen la tasa de mutación más alta y además mayor capacidad de adaptación a diversos hospedadores.

Según el proyecto PREDIT, puesto en marcha en 2009 se han identificado más de 1000 nuevos virus con potencial para afectar la salud humana, y actualmente hay un total de unos 4500 virus bien conocidos y clasificados de los que 5% afectan al hombre. Se estima en 10 quintillones el número de virus que existen en la tierra, lo cual les convierte en los organismos más abundantes de nuestro planeta. Podemos afirmar que vivimos en un planeta de Virus los cuales son actores invisibles pero dinámicos en la ecología de la tierra.

La cantidad de virus zoonóticos detectados en mamíferos crece con la abundancia global de las especies, lo que sugiere que el mayor riesgo de transmisión de virus se encuentra en las especies animales, las cuales han aumentado su población e incluso han ampliado su distribución al adaptarse a territorios dominados por el hombre.

Enfermedades como el SIDA, han marcado un antes y un después en las Enfermedades emergentes y la OMS desde el año 2015, señala una lista de enfermedades prioritarias, para ser investigadas como la Fiebre Hemorrágica de Crimea, Ebola, Marburg, Fiebre de Lassa, Mers, SARS, Nipah, Fiebre del Valle del Rift, Chikungunya, Zika y el síndrome de Fiebre severa con Trombocitopenia.

### **ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES. FACTORES DE EMERGENCIA**

Desde los años noventa, con los informes del Comité de Riesgos para la Salud en los EEUU, se viene trabajando en la descripción de los posibles factores que propician situaciones de emergencia, llegando a la conclusión de que existen factores derivados del medio ambiente, ecológicos, biológicos, sociales, políticos tecnológicos, humanos y también otros que dependen tanto de los organismos patógenos como de sus hospedadores.

Los primeros producen modificaciones en bacterias, virus, parásitos, y hongos permitiéndoles evolucionar para adaptarse a las condiciones ambientales e incluyen el uso de mutaciones, recombinaciones y, en el caso de los virus, reordenamientos genéticos.

Respecto de los segundos, estos condicionan la receptividad o resistencia, que permite o impide la infección y su progresión hacia la enfermedad como

ocurre con los factores de la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa o los receptores celulares que permiten la infección y colonización celular.

Entre los múltiples factores (figura 8) que determinan la aparición, diseminación y emergencia/reemergencia de estas enfermedades, cabe citar los de índole demográfica como sucede con el crecimiento y la migración de la población humana y animal, o el desarrollo de asentamientos periféricos a los grandes núcleos urbanos que dan lugar a zonas de alta densidad poblacional y a fenómenos migratorios con el incremento del comercio nacional e internacional y de la producción animal y ganadera.

La globalización asimismo, ha contribuido a la dispersión de vectores y al fomento del comercio internacional de animales exóticos que pueden ser reservorios o portadores de nuevas enfermedades.

A esto hay que añadir los factores ambientales y físicos en los que se incluye el clima y el cambio climático (emisiones de CO<sub>2</sub> cambios de régimen de pluviosidad), como fenómenos naturales o los ambientes modificados por la mano del hombre como ocurre en relación con el uso de la tierra y la invasión de estas, junto con la deforestación, reforestación, incendios forestales, construcciones de grandes embalses artificiales, o carreteras, y la incorporación del riego agrícola en tierras de secano.

Todas estas circunstancias, han determinado un notable incremento de las poblaciones de Artrópodos, al activar su reproducción, junto con el número de tomas de sangre, la actividad estacional, los desplazamientos, y la supervivencia, con lo cual se incrementa el número de enfermedades transmitidas por estas especies.

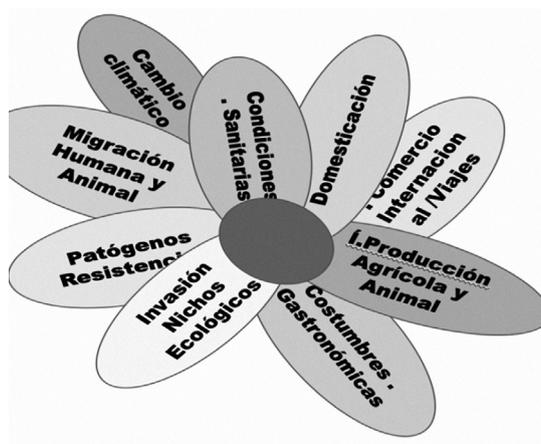


Figura 8

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Por otra parte, la caza furtiva y el desplazamiento de reservorios, junto con los cambios tecnológicos en la industria alimentaria que afectan a la globalización de la producción y suministros han modificado los sistemas de obtención, procesamiento y distribución de los alimentos, lo cual ha favorecido la aparición de ciertas zoonosis alimentarias.

A todo esto hay que añadir el impacto ambiental de la industria en la ganadería, que exige desde el punto de vista medioambiental la gestión adecuada de purines y desechos procedente de granjas, con el fin de evitar la contaminación del agua o la sobrecarga del terreno con abonos.

Asimismo, la destrucción y modificación del medio ambiente natural, crea desequilibrios poblacionales entre las especies animales que los ocupan lo que conlleva el aumento de poblaciones y tanto mayor probabilidad de aparición de enfermedades zoonóticas.

También hay que tener en cuenta los factores sociales, políticos y económicos, que incluyen la pobreza y el hambre, las guerras, el comercio de animales (domésticos y silvestres), junto con el comercio clandestino, los viajes y el turismo que favorecen la distribución de este amplio grupo de enfermedades.

Por otra parte las costumbres gastronómicas han dado lugar a la aparición de nuevas zoonosis como sucede con la Anisakidosis transmisible al hombre por el consumo de pescado crudo (sushi, ceviche). A esto hay que añadir otros factores como las condiciones higiénico sanitarias, la desigualdad social y la domesticación de las especies animales.

A todo esto hay que añadir las características inherentes a los propios organismos patógenos, como su capacidad de adaptación a diversos hospedadores y la resistencia que desarrollan a los fármacos, como sucede en el caso de numerosas especies bacterianas.

Por todo ello, el último siglo concentra la mayor cantidad de amenazas epidemiológicas. Cada año la OMS revisa la larga lista de patógenos que pueden presentar mayor riesgo para la salud humana y causar emergencias en la salud pública para decidir como priorizar sus fondos de investigación y desarrollo.

El año 2018, la OMS alertó sobre la posible aparición de 5 enfermedades: *Ebola*, *Fiebre Hemorrágica de Crimea Congo*, *Fiebre del Valle del Rift*, *Zika* y la última desconocida a la que denominaron *Enfermedad X*.

El virus productor de *Ebola*, fue identificado en Zaire (1976), y posteriormente en Europa (2014), incluida España. Afectó a 28.000 personas y 11.300 fallecieron, los animales reservorios son quirópteros y simios.

## REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Con respecto a la *Fiebre Hemorrágica de Crimea* se diagnosticó el año 1951 en Asia, Congo y Oriente Medio. En España se diagnosticó sucesivamente en 2010, 2016, 2018 y 2020 en las lindes del río Tajo. Se transmite mediante garrapatas (*Hyalomma marginatum*), los animales reservorios son bóvidos, ovejas, cabras y liebres

La *Fiebre del Valle del Rift* es endémica en Kenia (1931 y 2006), Somalia (1997,1998), Egipto (1997), Arabia Saudí y Yemen (2000). Afecta al ganado vacuno, ovino y caprino. Se transmite a los humanos mediante la picadura de mosquitos (*Culex pipiens*) y también por exudados de los animales infectados.

El virus productor de *Zika*, se identificó el año 1960 en la isla de Yap, y posteriormente en Sudamérica (2015) y EEUU (2016). El año 2015, se diagnosticaron 325 casos en España, de los cuales 42 eran mujeres embarazadas. El virus se transmite mediante la picadura de mosquitos (*Aedes albopictus*) y también por vía materno fetal, produciendo microcefalia en el feto.

La denominada *Enfermedad X*, ha sido identificada, un año más tarde como *COVID 19* y declarada Pandemia. A partir de este momento, nuestro planeta se enfrenta a un nuevo brote de una enfermedad viral infecciosa y zoonótica producida por un coronavirus asociado a un síndrome respiratorio que se propaga a través de microgotas respiratorias.

Dada la dimensión de esta enfermedad, es necesario conocer los reservorios, entre los cuales parece ser que los quirópteros son los principalmente involucrados junto con el pangolín, mientras que otras especies animales como perros, cerdos y aves son escasamente receptivos.

Asimismo, es necesario conocer su patrón de distribución, rutas de difusión junto con el origen del virus y las secuencias de su salto a la especie humana. con el fin de desarrollar medidas de prevención., para lo cual se necesita una adecuada gestión de los recursos, la colaboración internacional, y la aplicación de estrategias multidisciplinares.

### **ONE HEALTH — UN MUNDO. UNA SALUD**

En las civilizaciones antiguas, la práctica de la Medicina estaba en manos de sacerdotes o curanderos que atendían tanto al paciente, humano como animal. La separación entre la Medicina Humana y Animal tuvo lugar primero en Asia y después en Europa. En el período renacentista es cuando se inician los primeros experimentos con animales como modelos de estudio para el conocimiento de las enfermedades humanas.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Es en el siglo XX, cuando se establece una colaboración más estrecha entre la medicina Humana y Animal. En 1984, Schwabe publicó un magnífico libro sobre Medicina Veterinaria y Salud Humana, donde estableció por primera vez el concepto de *Una Medicina* y las estrategias coordinadas por parte de profesionales médicos y veterinarios en la lucha y prevención de las enfermedades zoonóticas.

El año 2006, las Sociedades de Medicina Humana (AMA) y Animal (AVMA) en EEUU asumieron esta filosofía y acuñaron el término *One Health*, para diseñar y aplicar programas, políticas, leyes e investigaciones en el que múltiples sectores se comunican y colaboran, para lograr mejores resultados de salud pública, destacando las áreas de seguridad alimentaria, control de zoonosis y resistencia microbiana.

Esta expresión *One Health* es utilizada en diferentes contextos por profesionales de diferentes disciplinas, por lo cual no existe una definición única y común sino que hay un constante debate en torno a lo que realmente constituye o debe constituir la filosofía en sanidad humana, animal y medio ambiental, basándose en la interacción constante de todos ellos.

La OIE apoya y aplica este enfoque multisectorial, para diseñar y aplicar programas políticos, leyes e investigaciones en el que múltiples sectores se comunican y colaboran para lograr mejores resultados de Salud Pública y la OMS coordina los mecanismos de alerta con la FAO y la OIE en el sistema de alerta ante las principales enfermedades animales.

En realidad, este concepto se concibe como una estrategia para abordar temas de salud en los cuales hay que integrar diferentes disciplinas de las ciencias médica, veterinaria y medioambiental, con un planteamiento colaborativo global para comprender los riesgos que deben afrontar la salud humana y animal, ya que las enfermedades de origen animal constituyen un alto riesgo para la salud pública mundial y la protección y el bienestar animal contribuye a mejorar la salud humana.

Una de las visiones más ampliamente aceptadas es la teoría del paraguas desarrollada por One Health Swden (figura 9). Según el análisis de dicha teoría realizada por Henrick Lerner y Charlotte Berge, los campos que trabajan bajo las ideas de esta filosofía incluyen la Biología, Medicina, Veterinaria, y Salud Pública, junto con la química medioambiental y economía de la salud entre otros. De acuerdo con esta filosofía, no puede haber salud humana si no hay salud animal y ambas son inviables si el ambiente no es saludable.

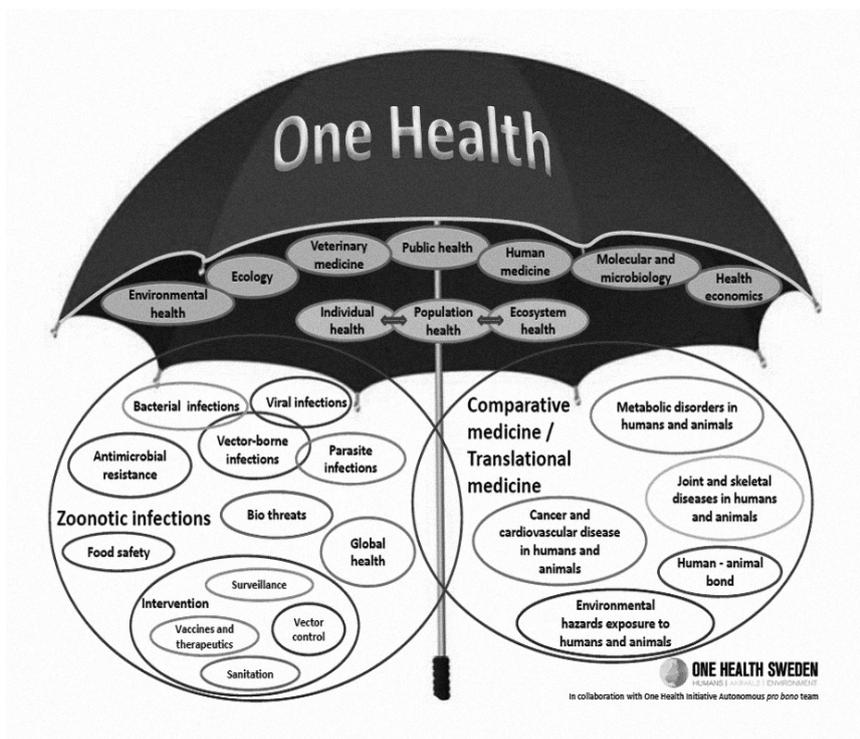


Figura 9

## ZOONOSIS. MEDIDAS DE CONTROL Y PREVENCIÓN

El control y la lucha frente a las zoonosis bajo un punto de vista general, se basa principalmente en el desarrollo y disponibilidad de herramientas diagnósticas adecuadas que permitan aislar e identificar los organismos patógenos emergentes, y en el conocimiento los mecanismos de transmisión junto con los factores que determinan su aparición.

Por todo ello, se requiere el fomento de la investigación multidisciplinar en estos temas en los que participen especialistas en los distintos campos de la biología, zoología, ecología, etología, virología, bacteriología, parasitología y epidemiología junto con veterinarios y médicos.

Asimismo, es necesario mejorar los sistemas de salud pública, diseñar programas e infraestructuras sanitarias, coordinar los datos epidemiológicos globales y crear redes de vigilancia internacional, que permitan la predicción de riesgos.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

La puesta en marcha de estas medidas requiere la creación y dotación de centros de referencia dedicados a la investigación de las enfermedades emergentes y de las Zoonosis, junto con la colaboración sanitaria internacional.

Por todo ello, es imprescindible contar con una adecuada gestión de recursos junto con la participación de Comités de Expertos de reconocido prestigio en los campos de la Medicina Humana y Animal, los cuales junto con especialistas en otras materias, pueden aportar conocimientos que permitan instaurar medidas de lucha y prevención frente a este amplio grupo de enfermedades.

Para llevar a cabo estas medidas, es necesaria la cooperación y coordinación internacional de los Gobiernos con el fin de que apoyen y fomenten la investigación en el campo de las enfermedades emergentes, y más específicamente en las Zoonosis con el fin de prevenir la difusión de posibles Epidemias y Pandemias, porque:

«Un país sin investigación es un país sin desarrollo». Margarita Salas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ALSOPP, A. *Phylogenetic relationship of the procaryotes and the origin of the eucaryotic cell*. New Phytol. 68:501-612. 1969.
2. AYALA, F.J. *La teoría de la evolución. De Darwin a los últimos avances de la genética*. Ediciones Temas de hoy. 1999. 215. pp.
3. Víctor Briones, Joaquín Goyache y Lucas Domínguez. Laboratorio de Vigilancia Sanitaria Veterinaria. Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense. Madrid. 43-Bryan C and Behm C. *Biochemical Adaptation in Parasites*. ISBN 0-412-32530-6.1989. 258 pp.
4. CAVALIER, Smith. *The origin of Eucaryote and Archaeobacterial cells*. Ann. N. y. Acad. Sciences. 503-17-28.1987.
5. CLEAVELAND, S.; LAURENSEN, M.K.; TAYLOR, L.H. *Diseases of human and their domestic mammals: pathogen characteristics, host range and the risk of emergence*. Phil Trans. R. Soc. Lond. B. 2001; 356: 991-999.
6. GIBBS, E.P.J. *The evolution of OneHealth: a decade of progress and challenges for the future*. The Vet. Record. 174(4).85-91.2014
7. GORTAZAR, Ch. Reperant, LA; kuiken, T. et al. *Crossing the interspecies barrier: opening the door to zoonotic pathogen*. Plos Pathogens. 2014.10 (5): 1-5.
8. LI, C. y REN, L. *Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species*. Infection, Genetics and Evolution, 82, 104285. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104285.2020>

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

9. MORSE, S.S.; MAZET, J.; WOOL ROURE, M.; PARRESH, C.R.; CARROL, D.; KARESH, W.B.; ZAMBRANA Torrelio, C.; LIPKIN, W. y DARZAK, P. *Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis*. The Lancet. 2012.380. 156-65
10. OKELLO, A.I.; GIBBS, A.; VANDERMISSEN, A. y WELBURN, S.C. *OneHealth and the neglected zoonosis: turning rhetoric into reality*. Vet. Record. 169(11). 281-285. 2011
11. Philip John Livingstone Bell (2001). *Viral eukaryogenesis: Was thea cestor of the nucleus a complex DNA virus?*. Journal of Molecular Evolution 53 (3): 251-256
12. RODRÍGUEZ Ferri, E. *El salto de especie en la emergencia de zoonosis*. Anales. RANM. 2018. Núm. 135(02). 136-140
13. SÁNCHEZ Acedo, C. *Origen y evolución del Parasitismo*. Discurso de Ingreso. Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza. Depósito legal: Z-2957-2000. 124 pp.
14. SÁNCHEZ Acedo, C. *Zoonosis Parasitarias*. Discurso de Ingreso. Real Academia de Medicina. Depósito legal: Z-1048-1992. 183 pp
15. SANTÍAGO Monsalve, B; Sc Salim Mattar V. Phf. Marco González, T.M.S. *Zoonosis transmitidas por animales silvestres y su impacto en las enfermedades emergentes y reemergentes*. Rev. MVZ. Córdoba. Vol 14. Núm. 2. Córdoba. May/Aug. 2009.
16. TAYLOR, C.H.; LATHAM, S.M; WOOLHOUSE, M.E. *Risk for human disease emergence*. Phil Trans. R. Soc. London. B 200/356. 983-989
17. SAUNDERS, L.Z. *Virchow's contribution to veterinary medicine: celebrated then-forgotten now*. Vet. Pathol. 2000.37: 199-207.
18. SCHOPF, J.W. *La evolución de las células primitivas*. Ed. Labor. 49-68. 1979
19. WOODHOUSE, M.E.J., GOWTAGE Sequeira, S. *Host range and emergin and reemergin pathogens*. Emerg. Infect. Dis. 2005. 11(12).1842-1847

SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 3 DE DICIEMBRE DE 2020

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

CORONAVIRUS SARS-COV-2:  
CONOCIENDO AL ENEMIGO

POR EL  
ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA  
ACADÉMICO DE NÚMERO  
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA



## **CORONAVIRUS SARS-COV-2: CONOCIENDO AL ENEMIGO**

### **LOS ANTECEDENTES**

La primera relación entre patología humana y coronavirus se produce en los años 60, cuando investigadores ingleses y norteamericanos, identifican dos coronavirus productores de resfriado común. La microscopía electrónica permite observar una estructura parecida a una corona solar que dará origen al término coronavirus para nominarlos y permite relacionarlos con los agentes de una patología variada en presentaciones clínicas y en especies afectadas que los veterinarios venían identificando desde mucho antes. De hecho, la primera descripción data de 1912 y el primer coronavirus cultivado se aisló en 1937 a partir de pollos con bronquitis infecciosa aviar. Los coronavirus son importantes patógenos productores de patología intestinal y respiratoria en mamíferos y aves.

Durante mucho tiempo se relacionaron, en lo que a patología humana se refiere, exclusivamente con cuadros leves de tracto respiratorio superior, hasta que entre 2002 y 2003 se produce la emergencia del SARS que revela a este nuevo coronavirus como un agente capaz de producir cuadros muy graves, con una mortalidad global asociada del 11%, pero que alcanzó el 63% en los mayores de 60 años.

Posteriormente, en 2012, emerge en Oriente Medio MERS-CoV como causa de cuadros respiratorios graves con una mortalidad del 35%. Aunque presumiblemente originario de murciélagos, se propagó eficazmente en dromedarios que actuarían como amplificadores del virus, ahora capaces de ser transmitidos de forma zoonótica al hombre. También se ha demostrado que puede haber transmisión interhumana por contacto estrecho.

El más reciente, y puede que no el último, de los coronavirus productores de patología humana es SARS-CoV-2 agente causal de la pandemia de COVID-19 en la que estamos plenamente inmersos.

En tan solo dos décadas tres nuevos coronavirus han emergido ocasionando graves problemas de salud pública, que en el caso de SARS-CoV-2 ha

adquirido carácter pandémico ocasionando una morbimortalidad insospechada y una propagación tan rápida como difícil de contener.

El avance en el conocimiento de este virus, como sucede siempre que profundizamos en el estudio de algo desconocido, va revelándonos, en una cascada casi arrolladora, nuevos hallazgos que permiten acercarnos a su esencia, a la par que aparecen inesperadas incógnitas que requieren nuevas vías para su exploración.

Son muchas las preguntas a las que no podemos responder, lo que nos asombra y llena de estupor, engraidos como estábamos, en nuestro mundo desarrollado y digital, de haber superado con nuestra tecnología y conocimientos el desafío de la patología infecciosa.

Y desde esta incertidumbre, que despierta no poca preocupación, seguimos sin poder responder con certeza a preguntas clave para entender qué ha sucedido y qué cabe esperar en la evolución de su propagación.

Vamos a intentar recopilar y relatar algunos aspectos de este virus que nos ayuden a entender mejor su comportamiento y con ello qué ha sucedido y qué puede ser más útil para combatirlo.

## ¿QUIÉNES SON LOS CORONAVIRUS?

Los coronavirus con un tamaño de 125 nanómetros tienen entre 26 y 32 kilobases, lo que sitúa a su genoma entre los de mayor tamaño dentro de los ribovirus. Poseen membrana de envoltura de la que se proyectan peplómeros de naturaleza glicoproteica a modo de espículas que remedan una corona solar. En su nucleocápside, de simetría helicoidal, albergan RNA monocatenario de polaridad positiva. La envoltura lipídica los hace sensibles a las condiciones ambientales adversas, como el calor, la desecación, la luz ultravioleta, los detergentes o las variaciones de pH.

Pertenecen al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*. Se conocen 26 especies que se clasifican en 4 géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Solo los dos primeros incluyen cepas patógenas para la especie humana.

Los *Betacoronavirus* se dividen en 5 subgéneros: *Embecovirus*, *Sarbecovirus*, *Merbecovirus*, *Nobecovirus* y *Hibecovirus*. Los SARS-CoV pertenecen al subgénero *Sarbecovirus*.

### ¿QUÉ CORONAVIRUS PRODUCEN PATOLOGÍA HUMANA?

De entre las numerosas especies descritas, siete pueden afectar al hombre.

Cuatro de ellas producen cuadros catarrales generalmente leves, de las que dos (HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) provienen de roedores y las otras dos (HCoV-229E y HCoV-NL63) de murciélagos.

Se les considera responsables del 15 al 30% de todos los resfriados y también se han relacionado con la producción de gastroenteritis.

Los tres coronavirus que causan enfermedades graves parecen provenir de los murciélagos, si bien requieren de un huésped intermediario para poder alcanzar al hombre.

MERS-CoV, agente causal del síndrome respiratorio de Oriente Medio, se propaga en los camélidos.

SARS-CoV-1, productor del síndrome respiratorio agudo grave, se originó en la provincia china de Guandong en noviembre de 2002 y se expandió alcanzando a 33 países de los 5 continentes. Llegó al hombre tras su paso por civetas.

SARS-CoV-2, responsable de la actual pandemia de COVID-19, ha podido tener como huésped intermedio algún mamífero aún no identificado con seguridad, aunque entre los candidatos sospechosos figuran el pangolín, los perros mapache y los visones.

A destacar que algunos de estos animales están a la venta en mercados orientales que ofrecen animales vivos en condiciones escasamente higiénicas.

### ¿CUÁL ES EL ORIGEN DE SARS-CoV-2?

Aunque el origen de SARS-CoV-2 es todavía materia de investigación, comparte el 96% de su material genético con un coronavirus encontrado en murciélagos de una cueva de la provincia china de Yunnan, si bien la proteína de las espículas que utiliza SARS-CoV-2 para penetrar en las células diana del hombre difiere de la del virus propuesto como antecesor que, además, parece incapaz de infectar al hombre.

### LOS MURCIÉLAGOS COMO FUENTE DE CORONAVIRUS

Los murciélagos son un grupo único y altamente diversificado de mamíferos que albergan el segundo mayor número de especies. Esta diversificación implica también la existencia de numerosas células y receptores que los habilitan para actuar como huéspedes potenciales de una gran variedad de virus, lo

que unido a su capacidad para volar, facilita la diseminación de los virus que albergan e incrementa la posibilidad de transmitirlos entre diferentes especies. Sabemos que son huéspedes de virus altamente patógenos, como el virus de la rabia y otros Lyssavirus, los virus Hendra, Nipah, Ebola y son el reservorio más importante para numerosos virus de las subespecies Alfacoronavirus y Betacoronavirus.

Como hemos comentado, la diversidad de especies de estos quirópteros y su capacidad para volar explican su presencia en todo el mundo. Su longevidad y las colonias multitudinarias que forman, con muchos individuos hacinados, facilitan también la propagación viral. Por último, las agresiones al ecosistema en algunas zonas reducen sus hábitats naturales y los lleva a desplazamientos que los aproximan a zonas más habitadas, en las que hay más posibilidad de transmisión al hombre y a los animales domésticos.

Las mutaciones y recombinaciones, que son frecuentes en esta muy amplia familia de coronavirus, vienen a hacer muy complejo recomponer la historia evolutiva de las nuevas variantes, como SARS-CoV-2. Se ha sugerido que el virus pandémico, o algún ancestro muy próximo, ha podido permanecer oculto en algunos animales durante décadas. Se especula que tras un largo proceso evolutivo que incluyó la emergencia de numerosas variedades en murciélagos y, posiblemente, en pangolines, SARS-CoV-2 dio el salto a la especie humana.

### **VERSATILIDAD GENÓMICA: MUTACIONES Y RECOMBINACIONES**

Los coronavirus pueden captar y recombinar fragmentos notables de su RNA con otros coronavirus, lo que los dota de una gran versatilidad, de modo que virus relativamente distantes pueden recombinarse en una misma célula para originar nuevas cepas capaces de infectar células distintas o saltar a una nueva especie huésped.

Por otra parte, son uno de los pocos ribovirus con un mecanismo de corrección de errores que protege al virus de la acumulación de mutaciones que podrían debilitarlo.

Las recombinaciones suceden frecuentemente en los murciélagos, que albergan hasta 61 virus que pueden infectar al hombre, con especies de estos quirópteros que pueden portar hasta 12 virus diferentes. Como sucede con los reservorios más eficaces para el mantenimiento del agente que albergan, en la mayoría de los casos, los virus no son dañinos para los murciélagos lo que facilita que se perpetúe en ellos la infección, y de este modo, se refuerza su papel como reservorio.

### **VERSATILIDAD Y ESTABILIDAD GENÉTICAS**

Aun teniendo una notable capacidad de variación genética, SARS-CoV-2 mantiene bastante bien la estabilidad en su genoma, lo que parece fruto de los eficaces mecanismos de reparación genética que alberga este virus. De hecho, el análisis de la diversidad genética existente en miles de genomas de coronavirus secuenciados, pone de manifiesto la existencia de dos linajes principales, ambos de origen chino, que se han ido diversificando en el curso de su propagación pandémica, lo que ha permitido identificar 160 cepas con alguna diferencia en su genoma. No obstante la variabilidad es muy pequeña, de modo que el porcentaje de similitud alcanza el 99,9%.

El interés de estas investigaciones no solo radica en conocer la historia natural de este nuevo virus, sino en mantener una vigilancia que anticipe la posible emergencia de nuevas variantes y, a través de su investigación, diseñar intervenciones que puedan ser eficaces para frenar su aparición y para preparar medidas de protección que puedan evitar propagaciones de alcance universal, como ha sucedido con la actual pandemia.

### **¿HAY OTROS HUÉSPEDES DE SARS-CoV-2 QUE PUEDEN ADQUIRIR Y PROPAGAR EL VIRUS?**

Se han descrito brotes masivos en granjas de visones con la afección de casi 200 granjas en Dinamarca que han llevado a tomar medidas muy drásticas para evitar su transmisión y a generar una alerta para su vigilancia por parte del ECDC. El temor radica en la rápida propagación en los visones y las diferencias biológicas entre estos animales y el hombre, que podrían facilitar la acumulación de mutaciones y dar a lugar a variantes con capacidad para propagarse en la especie humana. De hecho, el Statens Serum Institut ha identificado siete mutaciones únicas en la proteína S que usa el virus para penetrar en las células, lo que podría repercutir en la respuesta inmune, en posibles reinfecciones e incluso en la respuesta a las vacunas frente a esta diana.

### **¿QUÉ FACTORES PROPICIAN SU CAPACIDAD PARA INFECTAR Y PROPAGARSE EN EL HUÉSPED HUMANO?**

La capacidad demostrada de SARS-CoV-2 para infectar y multiplicarse en las células del tracto respiratorio alto, comparable a la que muestran los coronavirus que producen catarros, posibilita una fácil transmisión aérea, mientras que la invasión de las células pulmonares, en lo que se asemejan a MERS-CoV y SARS-CoV-1, es clave para permitir el desarrollo de cuadros graves; de modo

que se habrían combinado en el nuevo virus características presentes de forma separada en los coronavirus previamente conocidos, que vendrían a potenciar decisivamente tanto la capacidad de propagación como la capacidad patógena de SARS-CoV-2, haciéndolo mucho más peligroso.

La letalidad registrada para COVID-19 es unas 10 veces menor que la observada en el SARS. Aunque esta diferencia podría aparentar una menor capacidad patógena de SARS-CoV-2, estaría muy influenciada por su mayor capacidad de difusión, al replicarse eficazmente en las vías altas del tracto respiratorio, lo que le permite propagarse a un mayor número de huéspedes. Ello unido a que solo en algunos progresa la infección para alcanzar los pulmones, podría explicar una letalidad desigual, en la que, además de influir la virulencia del patógeno, sin duda influye decisivamente la diferente respuesta del huésped y el más amplio acceso a las vías aéreas superior e inferior de SARS-CoV-2.

### **¿QUÉ DETERMINANTES DE PATOGENIDAD SON CRÍTICOS PARA DESENCADENAR LA MORTALIDAD QUE PRODUCE?**

Tanto SARS-CoV-1 como SARS-CoV-2 se unen al mismo receptor ACE2 (enzima 2 convertidor de angiotensina) pero la afinidad es de 10 a 20 veces mayor para el segundo.

Los receptores ACE2 se expresan en las células endoteliales de los vasos sanguíneos de todo el organismo, si bien son particularmente abundantes en los alvéolos y los enterocitos.

Además, el virus pandémico parece valerse de un enzima de las células huéspedes, la furina, para romper la proteína de la espícula viral, proceso previo a la fusión del virus con la membrana de la célula huésped, que promueve la penetración y replicación del RNA viral. La furina, clave en este proceso, se encuentra, además de en el tracto respiratorio, en otros muchos tejidos del huésped. Para algunos autores, esta participación de la furina influiría en la capacidad del virus para pasar de célula a célula, de persona a persona y, posiblemente, de los animales al hombre.

### **¿CÓMO EVOLUCIONARÁ EN SU INFECTIVIDAD Y CAPACIDAD DE PROPAGACIÓN?**

Algunos investigadores piensan que el virus se debilitará con el tiempo a través de una serie de mutaciones que atenuarían su virulencia, consiguiendo una mejor adaptación al huésped que facilite su convivencia con la especie humana. Ello le permitiría ser menos mortal y ganar más huéspedes en

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

los que propagarse, causando cuadros más leves o infecciones subclínicas que propician una mayor propagación silente. Esta teoría no conjuga bien con la estabilidad del genoma viral, que parece fruto de los eficaces mecanismos de reparación genética que alberga SARS-CoV-2.

Esta estrategia viral de atenuación de su virulencia, aparentemente más benigna, implica una más fácil difusión y una mayor dificultad para identificar casos y portadores, y con ello, la propagación del virus en poblaciones más susceptibles en las que la infección progresa con más facilidad hacia cuadros graves de difícil manejo y mal pronóstico, cuando además contamos con herramientas terapéuticas poco eficaces.

Otros autores especulan con la emergencia de variantes mutacionales de mayor agresividad o capaces de evadir mejor la respuesta defensiva del huésped, y no sólo la inmunidad natural, sino la que artificialmente podemos inducir con el hallazgo de vacunas elaboradas para proteger frente a un agente que parece lejos de permanecer inmutable, y nunca mejor utilizado este término, para describir la amenaza que encierra la capacidad mutagénica de los virus.

Los trabajos multicéntricos de caracterización genética de SARS-CoV-2, obtenidos en el curso de la epidemia a partir de muestras de pacientes, en los que ha participado el consorcio SeqCovid, han permitido caracterizar variantes como la 20A.EU1, surgida en Aragón al principio de la segunda ola y que ha difundido con gran eficacia en España y Europa, probablemente a favor de eventos de superdispersión que permitieron su crecimiento exponencial y que la movilidad de las personas vehicula luego a territorios muy distantes.

Discernir acerca del papel relativo que las circunstancias epidemiológicas hayan podido desempeñar, frente a las características propias de la variante propagada que hayan influido en su mayor transmisibilidad, es el siguiente objetivo a desentrañar.

Recientemente Van Droop y colaboradores han publicado un trabajo tan extenso como esclarecedor. Analizan 46.723 genomas virales de SARS-CoV-2 aislados de pacientes con COVID-19, procedentes de 99 países. Identifican 12.706 mutaciones en el SARS-CoV-2, de las que 398 variantes se han producido repetidamente y de forma independiente. De ellas, 185 mutaciones han ocurrido al menos 3 veces de forma independiente durante el curso de la pandemia. Para comprobar si las mutaciones aumentan la transmisión del virus, los investigadores modelaron el árbol evolutivo del virus y analizaron si una mutación particular se estaba volviendo cada vez más común, es decir, comprobando si, después de que una mutación se desarrolla por primera vez en un virus, los descendientes de ese virus superan a los virus sin esa mutación

particular. Encontraron que ninguna de las variantes recurrentes evidencia más transmisibilidad.

La mayoría de las mutaciones comunes parecen inducidas por el sistema inmune humano y no son resultado de la adaptación del virus a su nuevo huésped humano. El virus estaría ya bien adaptado a la transmisión interhumana y no requiere de nuevas mutaciones que mejoren la transmisión. No obstante, de acuerdo con esta interpretación, las vacunas podrían ejercer presión selectiva favoreciendo nuevas mutantes que no reconozca el sistema inmune.

Es probable que la convivencia con este nuevo patógeno, que ha llegado para quedarse, se establezca por la respuesta inmune natural, fruto de la extensión generalizada de las infecciones a nivel mundial, junto con la deseada disponibilidad de vacunas que faciliten alcanzar, antes y con menos daño para la población, la ansiada inmunidad de grupo.

## **¿PORQUÉ FALLARON LAS PRIMERAS ESTRATEGIAS DISEÑADAS PARA FRENAR LA DIFUSIÓN DE SARS-CoV-2?**

La rápida secuenciación genética del nuevo virus, puesta muy precozmente a disposición de la comunidad científica internacional, puso de manifiesto la estrecha relación genética entre SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, lo que unido a la transmisión respiratoria de ambos, y la similar sintomatología inicial, con afectación en los pacientes más graves del tracto respiratorio inferior que suele comenzar entorno a los 5 días tras la exposición y alcanza su pico en una media de 5 días, llevaron a desarrollar en los primeros momentos de extensión de la COVID-19 intervenciones basadas en las aplicadas para el control de SARS en 2003, centradas en la detección de casos con sintomatología compatible en los que procurar el diagnóstico virológico para guiar medidas de aislamiento de los casos y la cuarentena de sus contactos.

Mientras que esta estrategia consiguió controlar la difusión de SARS-CoV-1 en 8 meses tras afectar a 8.422 personas, la mayoría en un área geográfica limitada, fracasó en el control de la COVID-19, ya que en apenas unos meses ha producido millones de casos y se ha expandido con carácter pandémico de forma universal, para llegar a provocar más de un millón de muertes a finales de septiembre, tan solo 9 meses después de su vinculación con patología humana.

Como ya se ha señalado, el elemento clave para explicar una evolución tan distinta, radica en que SARS-CoV-1 se replica esencialmente en el tracto respiratorio inferior, mientras que SARS-CoV-2 se multiplica y se elimina también en las vías respiratorias altas, y lo hace además antes de la aparición de la clínica,

limitando mucho la eficacia del diagnóstico y aislamiento cuando se aplica solo a los pacientes sintomáticos.

Hoy sabemos que hay una eliminación respiratoria, que se inicia unos días antes de que se desarrolle la sintomatología, comparable en carga viral, en los pacientes que desarrollan la enfermedad, sea grave o leve, y en los que permanecen asintomáticos, como portadores sanos, infectados pero no enfermos.

Por tanto, los asintomáticos y los presintomáticos desempeñan un papel determinante en la propagación de la epidemia, haciendo insuficientes los esfuerzos centrados en el diagnóstico de casos y la cuarentena de contactos. De ahí el acertado calificativo de talón de Aquiles aplicado en un editorial de NEJM a las medidas inicialmente empleadas para controlar la pandemia, que no consideraron el papel crucial de los asintomáticos como fuente de infección. En este mismo editorial del 24 de abril de 2020 se aboga por extender el diagnóstico a las personas que conviven en residencias cerradas como asilos, cárceles, hospitales, centros de salud mental, centros de acogida de transeúntes o personas sin hogar, etc... También justifica las medidas de distanciamiento social, la ventilación o filtración del aire en espacios cerrados compartidos y el uso de mascarillas en ámbitos cerrados o abiertos muy concurridos.

### **¿SON FACTIBLES OTROS MECANISMOS DE PROPAGACIÓN DE SARS-CoV-2?**

La inhalación del virus es la vía fundamental de transmisión de la COVID-19. Por tanto, la vía respiratoria por gotas de Pflüge de más de 100 micrómetros, que describen una trayectoria parabólica y caen al suelo en segundos a una distancia menor de 2 metros, y el contacto con superficies y objetos contaminados, son mecanismos directos de transmisión bien establecidos y probablemente eficientes para la transmisión de este virus.

Existen evidencias muy convincentes del importante papel real que puede desempeñar la vía respiratoria indirecta, por aerosoles conteniendo partículas de menos de 100 micrómetros que pueden permanecer suspendidas en el aire mucho más tiempo y llegar más lejos. Su papel es claramente más trascendente en espacios cerrados y poco ventilados.

Sabemos que el virus se replica en los enterocitos y se elimina con las heces. De hecho, su detección en las aguas residuales se postula como un procedimiento útil para vigilar la aparición de casos y su tendencia, incluso antes de que haga eclosión la propagación epidémica en la población vigilada. Que sea una vía de eliminación para el virus no implica que pueda contribuir a su propagación al hombre, ya que para iniciar una infección en un huésped apropiado

cualquier agente infeccioso precisa alcanzarlo y penetrar por la puerta de entrada apropiada, que en el caso de SARS-CoV-2 es el tracto respiratorio superior. De modo que la vía hídrica no es factible, aunque el contacto de agua contaminada con la mucosa respiratoria o conjuntival podría propiciar una transmisión, en cualquier caso poco probable.

### **¿QUÉ PAPEL PODRÍAN JUGAR LOS SUPERCONTAGIADORES Y/O LOS EVENTOS DE SUPERDISPERSIÓN?**

La capacidad de propagación de un microorganismo se mide por el número reproductivo básico ( $R_0$ ) que indica el número de casos secundarios a que suele dar lugar un caso primario.

Se ha estimado que este índice para SARS-CoV-2 es de 1,5 a 2,5 y la eficacia de las medidas preventivas se mide por el éxito que consiguen en la reducción de este índice.

El estudio de algunos brotes sugiere que unos pocos infectados, estén o no enfermos, son mucho más eficientes que otros para transmitir la enfermedad, de modo que una mayoría de casos podría atribuirse a una minoría de propagadores que se comportan como potentes fuentes de infección. Éstos son los llamados supercontagiadores.

Los estudios que propugnan su existencia son insuficientes para asegurar el papel que pueden haber desempeñado en la propagación del virus, pero no cabe duda que son un objetivo claro de investigación y ahondar en su estudio, averiguando qué características o comportamientos reúnen, podría ayudar a detectarlos y aislarlos precozmente, reduciendo su explosiva participación en la difusión del virus y la génesis de nuevos casos.

De lo que no hay duda, es de la existencia de brotes masivos de transmisión que aparecen bruscamente en recintos cerrados y poco ventilados de alto riesgo como pueden ser asilos, residencias asistidas, hospitales y locales muy concurridos, sin suficiente ventilación, en los que permanecen bastante tiempo muchas personas de distinta procedencia que no respetan las normas de distanciamiento interpersonal, higiene de manos y uso de mascarilla.

Los eventos de superdispersión y la movilidad de los infectados propician el éxito de la propagación de algunos clones que se hacen claramente predominantes en el curso de la pandemia. Un estudio del consorcio SeqCovid-Spain identificó un genotipo de SARS-CoV-2 que causó el 30% de todos los casos investigados y que llegó a suponer el 60% de los casos que se produjeron a principios de marzo.

La vigilancia de la aparición y propagación de estos genotipos exitosos podría ayudar a anticipar la toma de decisiones que orienten de forma más informada y certera las actuaciones preventivas, incluyendo restricción de actividades y desplazamientos.

### **LOS EVENTOS DE PROPAGACIÓN MASIVA, LOS AEROSOL Y CÓMO PREVENIRLOS**

La acreditada evidencia de la transmisión por aerosoles que propagan partículas de menos de 100 micrómetros y que pueden permanecer flotando mucho tiempo, podría explicar bien los casos de propagaciones masivas ligadas a lugares cerrados y acentúa la necesidad de arbitrar medidas complementarias de protección que procuren la ventilación de los recintos cerrados, la filtración del aire y el uso de espacios abiertos con distancia interindividual, siempre que lo permitan las circunstancias.

La alternativa a la ventilación es la filtración del aire con filtros HEPA aunque es una opción más costosa y difícil de generalizar. Podemos asegurar que la ventilación es apropiada usando medidores de la concentración de CO<sub>2</sub> en el aire, que debería estar por debajo de 700 partes por millón.

### **¿QUÉ PAPEL DESEMPEÑAN LOS PORTADORES COMO FUENTE DE INFECCIÓN?**

Conviene en primer término establecer que los portadores son aquellos infectados que no desarrollan sintomatología, y así, diferenciarlos de los pacientes presintomáticos que son aquellos que aún no han desarrollado sintomatología característica pero que ya se encuentran en periodo de comunicabilidad y transmiten el virus.

Un metanálisis reciente, que analiza 13 estudios en los que se incluyeron 21.708 personas, cifra en el 17% la cifra de portadores asintomáticos. Esta misma revisión revela que la capacidad de transmisión de los portadores es un 42% menor respecto a la que causan los pacientes que desarrollan la enfermedad.

Algunos estudios encuentran que la carga viral en los asintomáticos es similar a la detectable en los pacientes sintomáticos, si bien, dejan de eliminar virus antes que estos últimos, acortando el periodo de comunicabilidad.

No obstante, aunque el riesgo de transmisión sea menor, los portadores representan un problema importante porque, en ausencia de clínica, mantienen su actividad habitual abriendo con ello oportunidades para propagar de forma silente la enfermedad.

## **PERIODO DE COMUNICABILIDAD Y CARGA VIRAL**

No disponemos de herramientas asequibles y fiables para determinar con seguridad la capacidad de transmisión de una persona infectada.

La PCR no es un marcador fiable de infectividad, ya que hay pacientes con Covid-19 en los que no llega a positivizarse esta prueba, y hay pacientes cuya PCR permanece positiva durante meses sin que den lugar a nuevos casos.

Además, hay una notable variabilidad interindividual en la capacidad de transmisión del virus.

El periodo de incubación es de 2 a 14 días. La excreción viral comienza durante dicho periodo, entre 1 y 6 días antes de la aparición de los primeros síntomas y alcanza su zénit con la emergencia de la clínica, siendo máxima en los primeros 2 a 5 días desde el inicio de la enfermedad, para declinar luego progresivamente.

En consonancia con estos hallazgos, y para conseguir un control efectivo de los brotes, han de considerarse como sucesos de transmisión potencial los contactos con la fuente acaecidos 2 o 3 días antes del comienzo de los síntomas en el caso índice.

A partir de la aparición de la sintomatología va decreciendo la carga viral que elimina el paciente. Aunque puede detectarse el virus durante periodos prolongados de tiempo, con una mediana de 20 días en los pacientes graves, la infecciosidad declina significativamente a partir de unos 8 días desde el comienzo de los síntomas, de modo que los virus eliminados ya no serían cultivables.

Se considera que cuando la enfermedad es leve o no llega a desarrollarse, a partir de los 10 días del comienzo la posibilidad de que transmitan el agente es muy baja o inexistente. En los pacientes graves o inmunodeprimidos este periodo es más prolongado, de, al menos, 20 días.

## **A MODO DE CONCLUSIONES**

Cualquier estrategia que se precie ha de tener como punto de partida el mejor conocimiento posible del enemigo, lo que siempre obliga a respetarlo, sin temerlo.

La elevada prevalencia y amplia distribución de los coronavirus, su gran diversidad genética, la frecuente recombinación entre sus genomas y el crecimiento de las actividades que incrementan la relación entre los animales y las personas, convierten estos virus en un desafío creciente y preocupante para la salud.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Establecer de modo fiable los parámetros epidemiológicos básicos es esencial para procurar que las medidas de aislamiento, que son imprescindibles para limitar la propagación del virus, sean lo más ajustadas para garantizar su eficacia y, a la vez, para facilitar su adopción por la población, que es indispensable para que realmente se cumplan.

La investigación es la herramienta que sustenta la esperanza en el pronto desarrollo de tratamientos eficaces para reducir la mortalidad y de vacunas que permitan de forma segura y eficaz alcanzar la ansiada inmunidad de grupo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. ALCAMÍ, A et al. *Informe científico sobre vías de transmisión SARS-CoV-2*. Para el Ministerio de Ciencia e Innovación de España. 29-Oct-2020
2. BYAMBASUREN, O. et al. *J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis. Can. Estimating the extent of asymptomatic Covid-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis*. June 2020. pre-print. doi:10.1101/2020.05.10.20097543v2
3. Centers for Disease Control and Prevention: Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with Covid-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance): Updated August 10, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>.
4. Documento Técnico. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. *Evaluación del riesgo de la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles*. Medidas de prevención y recomendaciones. 18 Noviembre 2020.
5. Duración de las medidas/precauciones de prevención de transmisión de SARS-CoV-2 en pacientes con Covid-19. Recomendaciones del Grupo de trabajo de infección respiratoria aguda vírica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. V1.0. 5 de Octubre de 2020.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Covid-19 testing strategies and objectives. 15 September 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-testing-strategies-and-objectives>
7. GANDHI, M. et al. *Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19*. *N Engl J Med*. April 24, 2020. Editorial. DOI: 10.1056/NEJMe2009758
8. HE, X. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of Covid-19. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
9. KIMBERLY, A. et al. *Airborne transmission of SARS-CoV-2*. *Science* 05 Oct 2020: eabf0521. doi: 10.1126/science.abf0521

10. LUO, L. et al. Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With Covid-19 in Guangzhou, China. A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020. doi: 10.7326/M20-2671
11. NA, Zhu et al. *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.* *N Engl J Med* 382:727-733. February 20, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
12. PERLMAN, S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 382; 8. February 20, 2020. Editorial. doi: 10.1056/NEJMe2001126
13. VAN Drop, L. et al. *No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2.* *Nature Communications* 11: 5986. (2020)
14. WÖLFEL, R. et al. *Virological assessment of hospitalized patients with Covid-2019.* *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x> (2020)
15. WONG, A.C.P. et al. *Global Epidemiology of Bat Coronaviruses.* *Viruses* 2019, 11, 174; doi:10.3390/v11020174
16. WU, J. T. et al. *Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuban, China: a modelling study.* *Lancet* 395, 689–697 (2020)
17. ZHOU, F. et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuban, China: a retrospective cohort study.* *Lancet* 395, 1054–1062 (2020)

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA DEL CURSO 2020  
DEL DÍA 17 DE DICIEMBRE DE 2020

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

NEOPLASIAS LINFOIDES:  
DEL MICROSCOPIO AL GENOMA,  
DE LA INVESTIGACIÓN A LA CLÍNICA

POR EL

EXCMO. SR. D. ELÍAS CAMPO GÜERRI

DIRECTOR DEL INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES  
AUGUST PI I SUNYER (IDIBAPS) Y FUNDACIÓ CLÍNIC  
PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (FCRB)

CATEDRÁTICO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL CLÍNIC DE  
BARCELONA, UNIVERSIDAD DE BARCELONA

ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

ACADÉMICO DE LA NACIONAL ACADEMY OF MEDICINE DE EEUU

PRESENTADO POR EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

PRESIDENTE Y ACADÉMICO DE NÚMERO

\*Original no disponible



PREMIO REAL ACADEMIA DE MEDICINA 2020

TÍTULO

COVID-19 EN EL EMBARAZO:  
EVIDENCIAS DE SU POSIBLE TRANSMISIÓN  
MATERNO-FETAL

LEMA

¿ESTAMOS ASISTIENDO AL NACIMIENTO  
DE UNA NUEVA ENFERMEDAD CONGÉNITA?

AUTOR

DR. D. JESÚS JOAQUÍN HIJONA ELÓSEGUI

\* Resumen del trabajo premiado



## **ANTECEDENTES Y OBJETIVO**

El pasado 7 de enero de 2020 se identificó un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, como agente causal de neumonías en el humano. La enfermedad provocada por este nuevo germen ha sido denominada por consenso internacional COVID-19.

Dada su reciente aparición, nuestro conocimiento actual sobre la influencia de esta nueva enfermedad en el embarazo es muy limitado. Una de las incógnitas por despejar es si existe transmisión vertical de la infección durante la gestación.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

Mediante técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real para ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 se investigó la posible presencia de dicho germen en el flujo vaginal, el líquido amniótico y la sangre de cordón de nueve pacientes embarazadas de raza caucásica afectas por cuadros agudos no severos de COVID-19 durante el segundo y tercer trimestre de la gestación.

## **RESULTADOS**

No existieron evidencias que sugieran un posible paso del SARS-CoV-2 desde la madre infectada al líquido amniótico la sangre de cordón ni el flujo vaginal.

## **CONCLUSIONES**

Aunque la muestra estudiada es limitada y procede exclusivamente de cuadros poco severos de COVID-19, por el momento no existe evidencia de la transmisión vertical del SARS-CoV-2 durante el embarazo. De nuestros datos y las experiencias previas comunicadas puede suponerse que en caso de haber transmisión vertical de coronavirus, ésta debe ser infrecuente y por lo tanto no es previsible que se puedan producir defectos congénitos asociados a la misma. En cualquier caso, será el tiempo y la observación rigurosa de los casos de COVID-19 durante el embarazo quienes aclararen la influencia real que el SARS-CoV-2 ejerce sobre las embarazadas y su descendencia, así como aquellos factores que modulan la enfermedad.



PREMIO ANALIZA & MONTPELLIER LABORATORIO 2020

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DE LOS CAMBIOS  
EN LA PRESIÓN INTRA ABDOMINAL  
EN EL DAÑO Y LA DISFUNCIÓN RENAL  
Y EL PRONÓSTICO VITAL DE LOS PACIENTES  
CON DESCOMPESACIÓN AGUDA  
DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

AUTOR

DR. D. JORGE RUBIO GRACIA

\* Resumen de la tesis doctoral premiada



## RESUMEN TESIS DOCTORAL

### JORGE RUBIO GRACIA

La congestión venosa sistémica, se postula como un mecanismo fisiopatológico independiente en la aparición de daño renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. El incremento de la presión intraabdominal, producido por la congestión visceral a nivel de dicho compartimento, podría ser una vía fisiopatológica que explique la relación entre la congestión y el deterioro de la función renal en estos pacientes. La presente tesis doctoral, se basa en un estudio prospectivo y sin intervención farmacológica, en el que se analizó la influencia que la presión intraabdominal tenía en la función renal durante una hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda, a través de biomarcadores sanguíneos, mediciones indirectas de congestión sistémica (ecografía vena cava inferior y ecografía pulmonar), métrica urinaria e impedanciometría. Los resultados de este estudio demostraron que una proporción importante de los sujetos reclutados presentaban al ingreso un incremento significativo de la presión intraabdominal ( $> 12$  mmHg), produciéndose un descenso paulatino durante las primeras 72 horas de tratamiento deplectivo con diuréticos de asa. Una presión intraabdominal incrementada de manera significativa al ingreso, se correlacionó con una peor función renal y una peor respuesta diurética. Además, también se observó que la ausencia de descenso de la presión intraabdominal durante las primeras 72 horas de ingreso, implicó un peor pronóstico en términos de mortalidad por todas las causas y/o reingreso por insuficiencia cardíaca tras el primer año post-hospitalización.



PREMIO PREVISIÓN SANITARIA NACIONAL 2020

TITULO

UN MEDICO RURAL  
MANUEL MILLÁN CATALÁN

AUTOR

SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE MEDICINA DE FAMILIA Y COMUNITARIA



PREMIO EXCMO. SR. D. RAFAEL GÓMEZ-LUS 2020

TITULO

IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS  
EN ZONA GRIS EN EL CRIBADO RUTINARIO  
DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C  
CON EL ENSAYO ARCHITECT HCV-AG

AUTOR

DR. D. RAFAEL BENITO RUESCA

\* Resumen del trabajo premiado



J. Arribas<sup>1</sup>, R. Benito<sup>1,2</sup>, R. Cebollada<sup>1</sup>, A. Bellés<sup>1</sup>, J. Bueno<sup>1</sup>, M.J. Cumbras<sup>3</sup>, J. Gil<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain.

<sup>2</sup> Departamento de Microbiología, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

<sup>3</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain.

## **OBJETIVOS**

La detección del antígeno del virus de la hepatitis C (HCV-Ag) requiere la repetición de pruebas para muestras con resultados en zona gris (GzR), lo que añade costo y tiempo y disminuye la fiabilidad. Nuestro objetivo en este estudio fue evaluar la frecuencia y la importancia de GzR durante el uso del ensayo automatizado Architect HCV-Ag en la práctica clínica rutinaria.

## **MÉTODOS Y RESULTADOS**

Estudiamos los niveles de HCV-Ag en 952 muestras de suero usando el ensayo ARCHITECT HCV-Ag. Se detectó GzR en 33 muestras; 25 fueron positivas al volver a realizar la prueba, de las que 19 fueron Anti-HCV positivas. Diecisiete de estas 19 muestras se analizaron para detectar ARN-HCV y todas fueron positivas (cargas virales <104 IU / mL). Las seis muestras restantes eran Anti-HCV negativas y tenían ARN-HCV indetectable. Ocho muestras de GzR fueron negativas al volver a hacer las pruebas, de las que siete eran Anti-HCV negativas (tres se sometieron a una cuantificación de HCV-ARN y todas fueron negativas) y una era Anti-HCV positiva (HCV-ARN negativo). No se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de HCV-Ag.

## **CONCLUSIONES**

Los resultados en zona gris que resultaron negativos en la repetición de las pruebas no necesitan pruebas adicionales, excepto en los casos de selección de donantes, en los que sería aconsejable el uso de métodos moleculares.

## **IMPORTANCIA E IMPACTO DEL ESTUDIO**

El algoritmo de diagnóstico propuesto confirma que, aunque se detecten resultados en GzR, el antígeno del virus de la hepatitis C es una alternativa sólida a la detección del ARN del HCV en la detección activa de infecciones.



