



INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES  
DE LA  
REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS  
Y  
COMUNICACIONES



ZARAGOZA  
31 DE DICIEMBRE DE 2016  
Vol. CVIII







INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES  
DE LA  
REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS  
Y  
COMUNICACIONES



ZARAGOZA  
31 DE DICIEMBRE DE 2016  
Vol. CVIII

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. CVIII

Depósito Legal: Z-899-2017

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 21 de enero de 2016: Sostenibilidad del Sistema Sanitario Español: del racionalismo planificador a la tan manida gestión clínica, por el Ilmo. Sr. D. Alfredo Milazzo Estefanía .....	9
Sesión científica el día 4 de febrero de 2016: Cuarenta años de investigación propia en maduración ósea. Presentación de series infantiles estudiadas, por el Dr. D. Bernardo Ebrí Torné .....	11
Sesión científica el día 18 de febrero de 2016: Certezas e incógnitas de la medicina reproductiva mirando al futuro, por el Prof. Dr. D. Rafael Bernabeu Pérez. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Arturo Vera Gil .....	79
Sesión científica el día 3 de marzo de 2016: En busca de la base química del aroma, sabor y placer asociados al consumo del vino, por el Prof. Dr. D. Vicente Ferreira González. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero .....	89
Sesión científica conjunta Real Academia de Medicina y Aula Montpellier el día 17 de marzo de 2016: Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Evolución de Paradigmas, por el Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto. Presentado por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado .....	97
Sesión científica del día 7 de abril de 2016: Animales modificados genéticamente. Una herramienta para el avance del conocimiento biomédico, por el Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García. Presentado por la Ilma. Sra. D <sup>a</sup> . Caridad Sánchez Acedo .....	99
Sesión científica del día 21 de abril de 2016: Interacción cardiorenal en la insuficiencia cardiaca: el retorno de la clínica, por el Prof. Dr. D. Juan Ignacio Pérez Calvo. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero .....	115
Sesión científica del día 5 de mayo de 2016: Como visionamos el cáncer en el siglo XXI, por el Excmo. Sr. D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras. Presentado por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado .....	125

II Jornada Temática de la Real Academia de Medicina y Aula Montpellier, del día 12 de mayo de 2016: La cirugía del siglo XXI. Innovación y experiencias: Nuevos retos en la Cirugía Pancreática, por la Dra. Sandra Paterna López, Síndrome Compartimental Abdominal, por el Dr. D. Jesús María Esarte Muniáin, Actualidad en la Cirugía de la Obesidad Mórbida y Metabólica por el Dr. D. Joaquín Resa Bienzobas y actualidad en Neurocirugía. Nuevos retos, por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado .....	141
Sesión científica del día 19 de mayo de 2016: Potenciales evocados cognitivos, por el Dr. D. José Ramón Valdizán Usón. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado .....	143
Sesión científica del día 2 de junio de 2016: La ética en el corazón de la medicina, por el Prof. Dr. D. Rogelio Altisent Trota. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Miguel Anderiz López .....	159
Sesión científica del día 6 de octubre de 2016: El íncubo como vector terapéutico en la antigüedad, por el Prof. Dr. D. Guillermo Fatás Cabeza. Presentado por el Ilmo. Sr. D. José Antonio Bascuas Asta .....	173
Sesión científica del día 20 de octubre de 2016: La profesionalización de la gestión sanitaria, ¿posibilidad real o realidad virtual?. Por D. Joaquín Estévez Lucas. Presentado por el Ilmo. Sr. D. José Ignacio Castaño Lasaosá .....	181
Solemne Sesión Necrológica del día 3 de noviembre de 2016 en memoria del Académico de Número Ilmo. Sr. D. Fernando Seral Íñigo, intervienen: Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós, Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado e Ilmo. Sr. D. José Manuel Gómez Beltrán .....	207
Solemne Sesión de Recepción el día 17 de noviembre de 2016 del Académico Electo Ilmo. Sr. Dr. D. Francisco Javier Castillo García: La resistencia bacteriana, paradigma de supervivencia. Discurso de contestación a cargo del Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga .....	221
Sesión de Clausura del Curso 2016 del día 1 de diciembre de 2016: Valores humanos y profesionales en la historia natural de la fenilcetonuria, por el Prof. Dr. D. Juan José Cardesa García. Presentado por el Ilmo. Sr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes .....	223
Premio Analiza & Montpellier laboratorio 2016. Tesis Doctoral: Estudios nutricionales en los trastornos del metabolismo lipídico. Por la Dra. D <sup>a</sup> . Rocio Mateo Gallego .....	243

CONFERENCIAS  
Y  
COMUNICACIONES

Pronunciadas en la sede  
de la Real Academia de Medicina  
de Zaragoza en el año 2016



SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL  
DEL DÍA 21 DE ENERO DE 2016

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

SOSTENIBILIDAD DEL SISTEMA  
SANITARIO ESPAÑOL:  
DEL RACIONALISMO PLANIFICADOR  
A LA TAN MANIDA GESTIÓN CLÍNICA

DISCURSO INAUGURAL POR EL

ILMO. SR. D. ALFREDO MILAZZO ESTEFANÍA  
ACADÉMICO DE NÚMERO

\*Publicado en tomo aparte.



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 4 DE FEBRERO DE 2016

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

CUARENTA AÑOS DE INVESTIGACIÓN PROPIA  
EN MADURACIÓN ÓSEA.  
PRESENTACIÓN DE SERIES INFANTILES  
ESTUDIADAS

POR EL

DR. D. BERNARDO EBRÍ TORNÉ  
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE



## INTRODUCCIÓN

Nuestros métodos originales de estudio de la edad ósea en el carpo, tarso y metacarpofalanges aplicado a diversos grupos poblacionales de niños se han referido ampliamente en la literatura (1-78).

La maduración ósea es el mejor indicador global de desarrollo biológico que tenemos en la especie humana (79) La edad ósea expresa este proceso de maduración, lo que requiere estudios radiológicos simples para determinar, con la radiografía de la mano izquierda en la opinión de la mayoría de los autores, la región anatómica preferida.

Para calcular la edad ósea, se pueden utilizar métodos morfológicos y numéricos. Nuestros métodos numéricos tienen una ventaja sobre los morfológicos, ya que tienen una mayor precisión, eliminando la asincronía y la subjetividad del médico cuando elige el modelo de la radiografía en el Atlas de Greulich y Pyle (80).

Una población española sana de 5225 niños fue estudiada por el método IVO carpiano y 540 por el método IVO tarsiano. También se estudiaron 96 fetos de ambos sexos en la región tarsiana, así mismo casuística suiza. Esta investigación fue publicada en varios años (1-65).

Recientemente hemos estudiado una serie longitudinal de 160 niños españoles, 73 varones y 87 mujeres, en cortes radiológicos anuales desde el nacimiento hasta los veinte años: (1306 cortes para varones y 1557 para mujeres) para calcular la edad ósea de estos niños y predecir la estatura adulta (66-78). **La radiografía se obtuvo de la mano izquierda en proyección dorsopalmar (comprendiendo los extremos del cúbito y del radio). En cada radiografía se midieron los núcleos epifisarios de los metacarpianos y falanges I, III, V y los huesos carpianos, incluidas las de los huesos cúbito y radio. Todas las medidas de radiografía se realizaron por un único observador, y el estudio de la repetición realizada en 100 radiografías un mes después de la primera medición, estaba por encima del 95%. Para la tarea estadística se utilizó el programa estadístico "Statistix". Packaged, la versión 9, año 2000.**

La casuística de este estudio proviene de la Encuesta General antropométrica Aragonesa "Andrea Prader (81) promovida por la Unidad de Endocrinología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Fue autorizada por el Comité de Investigación y aprobado oficialmente por la "Dirección General de Aragón". La encuesta Graffar (1956) se utilizó para la clasificación social y económica de los niños.

Para obtener nuestros índices de valoración de la edad ósea: IT (Índice Tarsiano), IC (Índice Carpiano), IMF (Índice Metacarpofalángico), ICMF (Índice Carpo-Metacarpofalángico) se ha procedido a medir las máximas distancias de los huesos que han sido la base para la confección de cada índice y que exponemos en cada sección de esta publicación al hacer referencia a las figuras de esquemas de medida para la obtención de cada uno. Se realizaron con un Vernier o Pie de Rey. Son básicamente sumatorios de estas máximas distancias divididos por un número fijo, para una simplificación numérica, diferente según cada índice, siendo en realidad este

número fijo el resultante del número de huesos que se estudian en cada región: tarsiana, carpiana, metacarpofalángica y carpo-metacarpofalángica, aunque en el momento de la medición no se encuentren todavía. Así, para el índice tarsiano la fórmula será: a) Para el Índice Tarsiano (IT), es un sumatorio de los huesos del tarso derecho, en cm, multiplicado por el número de huesos presentes en el momento de la medida, y dividido todo por 10 (aunque en este caso, el número total de huesos son 8) (Ver gráfica 3); b) Para el Índice Carpiano (IC), es un sumatorio de los huesos del carpo izquierdo más las epífisis de los huesos cubital, radial y proximal del primer metacarpiano, en mm, dividido por 11 (Ver gráfica 9); c) Para el Índice Metacarpofalángico (IMF), es un sumatorio de las epífisis de los metacarpianos y falanges de los dedos primero, tercero y quinto de la mano izquierda, más las del cúbito y radio, en mm, dividido por 13 (Ver gráfica 27); d) Para el Índice Carpo-Metacarpofalángico (ICMF), es un sumatorio de los huesos carpiano, metacarpianos y falanges de los dedos primero, tercero y quinto de la mano izquierda, en mm, dividido por 21 (Ver gráfica 28).

Al correlacionar cada índice con la edad cronológica (en días) de los niños y niñas, obtenemos correlaciones estadísticas ( $r^*$ ) todas altamente significativas a  $p < 0,001$ , obteniéndose de estas correlaciones **ecuaciones de regresión**, a expensas de las cuales obtenemos la edad ósea de los niños (en días). Para este cálculo, en la ecuación:  $y = a + b \cdot x$ , ( $y$ ) es la edad ósea a obtener, ( $a$ ) es la ordenada en el origen, ( $b$ ) es el coeficiente de regresión que se multiplica por cada índice obtenido (Ver tablas: IV, XII y XXX).

A efectos de simplificar el diagnóstico de la Edad Ósea, se ha creado el IVO (Índice Valorativo Óseo) respecto a cada índice, de tal forma que se crean cuatro IVOS: IVOT o IVOIT (tarso); IVOC o IVOIC (carpo); IVOMF o IVOIMF (metacarpofalángico); IVOCMF o IVOICMF (carpo-metacarpofalángico). Estos IVOS cuyos valores oscilan normalmente entre (+10 y -10) o en la Serie "Andrea Prader" entre (+100 y -100), se llevan a una Curva Gausiana, donde son referenciados a un diagnóstico de edad ósea: Normalidad, Adelanto o Retraso, significativos o no (Ver tabla IV, gráfica 6, tabla XII, gráfica 10, tabla XXXI, gráfica 29).

Los cálculos de las edades óseas y de los IVOS pueden calcularse fácilmente de las fórmulas expuestas con una calculadora de bolsillo. No obstante, tanto para las Series Transversal Española-Carpiana de 5225 niños como de la Española Tarsiana de 540 individuos, se ofreció un Programa Básico para obtenerlas de forma informática (Ver tabla V). Para la Serie Longitudinal Española "Andrea Prader", se ha creado también un programa informático que no solo da el diagnóstico de la edad ósea sino también de la predicción de la talla adulta (a disposición libre del pediatra o investigador que lo solicite a los autores por vía email). El programa, en ambas versiones, en lengua española e inglesa, al introducir (ver las instrucciones adjuntas a él) las diferentes medidas de los huesos carpianos y metacarpofalángicos en mm, la talla del niño y la de sus padres en cm, nos da automáticamente ambos diagnósticos (Ver gráfica 31). Las ecuaciones multirregresión para calcular la talla adulta del niño, también pueden resolverse fácilmente con una calculadora de bolsillo, aunque a nadie se le oculta la ventaja de utilizar el programa informático.

En la Serie Suiza y Longitudinal Española de 836 niños de ambos sexos, repescada 16 años después de la Serie Original de 5225 niños, se confeccionaron también ecuaciones multirregresión para obtener la Talla Adulta de forma manual. Hemos añadido en esta publicación algunas diapositivas que presentan estas ecuaciones, de varones y de mujeres, de la serie extranjera y la española, valorando en nuestras niñas el comienzo de la menarquía y el que fuesen pre o post-menárquicas. (45-48, 53, 56, 58, 61-65).

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Aunque en cada una de las cuatro secciones de esta publicación, exponemos las fórmulas de obtención de las edades óseas e IVOS, así como las citas bibliográficas a este respecto, ofrecemos seguidamente un breve resumen explicativo de cómo se obtienen las edades óseas en días y los IVOS respectivos de cada índice.

Recordemos antes, unos conceptos básicos estadísticos que hemos reproducido de lo ya publicado por nosotros (28, 40, 78). Tomaremos como ejemplo la obtención del índice carpiano (IC). Ver también a este respecto las gráficas 1 y 2, abajo expuestas:

Recuérdese que la evaluación de las rectas de regresión entre dos variables ( $x$  y  $y$ ), equivale a la realización de un ajuste de la nube de puntos, de manera que dicha nube con todas las variaciones aleatorias existentes de naturaleza causal, puede ser representada suficientemente por la ecuación de una recta ( $y = a + b.x$ ), si  $r$  (coeficiente de correlación) es significativo (importante) como es el caso que nos ocupa:

$y$ , recibe el nombre de variable dependiente.

$x$ , variable independiente.

$a$ , ordenada en el origen.

$b$ , coeficiente de regresión o pendiente de la recta de regresión.

La relación de proporcionalidad que existe entre  $x$  e  $y$  —cuántas unidades aumenta o disminuye y cuando  $x$  varía una unidad— viene dada por el coeficiente  $b$  (**tang. del ángulo  $a$**  de la Gráfica 1, ecuación de la recta de regresión), mientras que  $a$ —ordenada en el origen—expresa el valor de  $y$  cuando  $x$  es cero.

Desde el punto de vista estadístico pues, comprobar la existencia de una correlación entre IC ( $y$ ) y edad cronológica ( $x$ ), equivale a decir que las variables están relacionadas entre sí. Aplicando las correspondientes ecuaciones de regresión, se puede predecir el índice carpiano normal con buena aproximación, conociendo exclusivamente la edad del niño problema. Enfocando el tema a la inversa, el razonamiento sigue siendo válido. En este caso se trata de predecir la edad del niño problema ( $x$ ) en función del IC ( $y$ ) calculado en el mismo con ecuaciones de regresión evaluadas sobre la misma muestra.

Regresión es pues, tendencia central o tendencia media de variación de ( $y$ ) en función de ( $x$ ). Al igual que en series unidimensionales (con una sola variable), existen parámetros que permiten cuantificar la variación de los datos alrededor de la media que se denominan: varianza ( $S^2$ ) y desviación típica ( $S$ ); en series bidimensionales (con dos variables)—como es el caso que nos ocupa— también hay un parámetro que permite cuantificar la variación normal (de origen aleatorio) que existe alrededor de la tendencia central o media (representada por la recta de regresión). Esta media que cuantifica la dispersión de la estima, viene representada por las desviaciones de la nube de puntos en relación a la recta calculada y recibe el nombre de varianza residual ( $S^2_d$ ); su raíz cuadrada se llama error típico de la estima ( $S_d$ ). Trazando dos paralelas a la recta de regresión a ambos lados de la misma y a una distancia igual a  $1,96 S_d$ , entre ambas rectas, debe de encontrarse el 95% de los individuos de la población normal (Ver gráfica 2).

En consecuencia, todos los puntos correspondientes a la misma población que se encuentre entre las nuevas paralelas trazadas, poseen el 95% de probabilidad de poseer una osificación normal, ya que la recta patrón ha sido calculada a partir de una muestra extraída, a su vez, de una población normal.

Conocer  $S_d$  tiene, pues, especial trascendencia para dar significación estadística a un diagnóstico.

Dado el individuo Z (Ver gráfica 2, límites de confianza), podemos afirmar, con únicamente el 5% de probabilidad de error, que presenta una osificación normal; caso contrario ocurriría con un individuo que se encontrase fuera de lo que en estadística se llama “límite de confianza”.

En la práctica no se suele recurrir a representaciones gráficas como la de la figura. Es más útil alcanzar una fórmula que permita obtener las mismas conclusiones que mediante el método gráfico. En este sentido la diferencia que existe entre la edad que Z tendría si se estuviera sobre la recta de regresión (Yz) en función del IC (x) calculado y la edad cronológica del mismo (^Yz) es la que puede permitir un diagnóstico acerca de la normalidad o no, del niño problema. La diferencia ^Yz-Yz cuantifica la discordancia existente entre la edad cronológica y la que debería tener, según el IC observado (edad ósea). Diremos que Z presenta una osificación normal (al nivel de significación del 5%) si ^Yz-Yz <\_ 1,96 Sd que equivale al siguiente coeficiente:

$$\frac{^Yz - Yz}{1,96 \cdot Sd} = \frac{\text{edad ósea} - \text{edad cronológica}}{1,96 \cdot Sd}$$

que varía de -1 a 1 cuando Z es normal. Si este índice valorativo de la osificación Carpiana (IVOC) es superior a 1, podemos, en principio, afirmar que el individuo problema presenta una osificación más adelantada de lo normal, en función de la edad cronológica que posee. A su vez, si IVO es menor de -1, existe un retraso de la osificación.

Si a la fórmula anterior le aplicamos la siguiente transformación:

$$IVOC = \frac{EO(\text{Edad Ósea}) - EC(\text{Edad Cronológica})}{0,196 \cdot Sd} = \frac{(a+b) \cdot EO - EC}{0,196 \cdot Sd}$$

En este índice la normalidad variará de -10 a +10, ya que se ha multiplicado el anterior resultado por 10 estando el valor óptimo en IVO=0

Aplicando estos conceptos en la región carpiana a estudio, se tiene para los varones, la siguiente ecuación de cálculo de la **Edad Ósea (EO) en días = 458,63 + (245,83) x IC** (Índice Carpiano) con Sd = 388,25.

Para las mujeres, **EO= 112,66 + (262,85) x IC** con Sd=383,45.

A partir de estas ecuaciones de regresión, se obtienen las siguientes fórmulas para estimar las desviaciones de la osificación:

$$IVOC \text{ Varones} = \frac{(458,63 + 245,83 \cdot IC) - EC}{0,196 \cdot 388,25} = 6,03 + (3,23 \cdot IC) - 0,0131 \cdot EC$$

$$IVOC \text{ Mujeres} = \frac{(112,66 + 262,85 \cdot IC) - EC}{0,196 \cdot 383,45} = 1,5 + (3,5 \cdot IC) - 0,0131 \cdot EC$$

En el caso que deseemos manejar, tanto la edad ósea como la cronológica en meses, en lugar de días, se obtienen las siguientes ecuaciones:

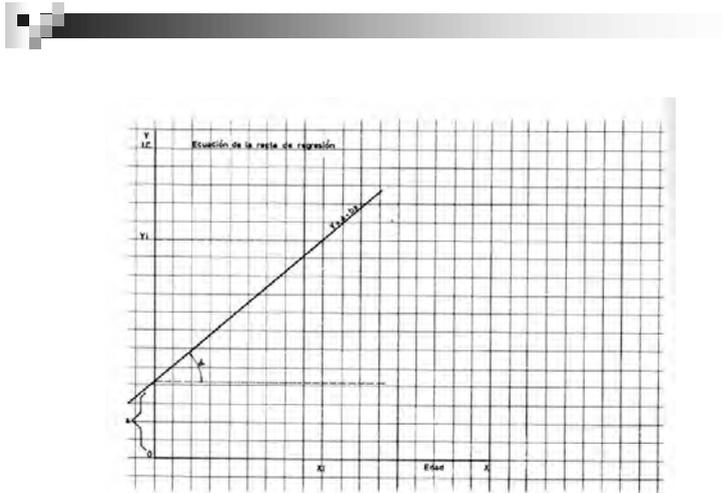
$$IVOC \text{ Varones} = 6,03 + (3,23 \cdot IC) - 0,4005 \cdot EC$$

$$IVOC \text{ Mujeres} = 1,5 + (3,5 \cdot IC) - 0,4055 \cdot EC$$

Estos valores IVOC (o de los otros índices) son los que se llevan a la Curva Gausiana para obtener el diagnóstico ya comentado de la Edad Ósea}.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Gráfica 1. Fundamentos del IVO (Índice de Valoración Osificativa)-1.



Gráfica 2. Fundamentos del IVO (Índice de Valoración Osificativa)-2.

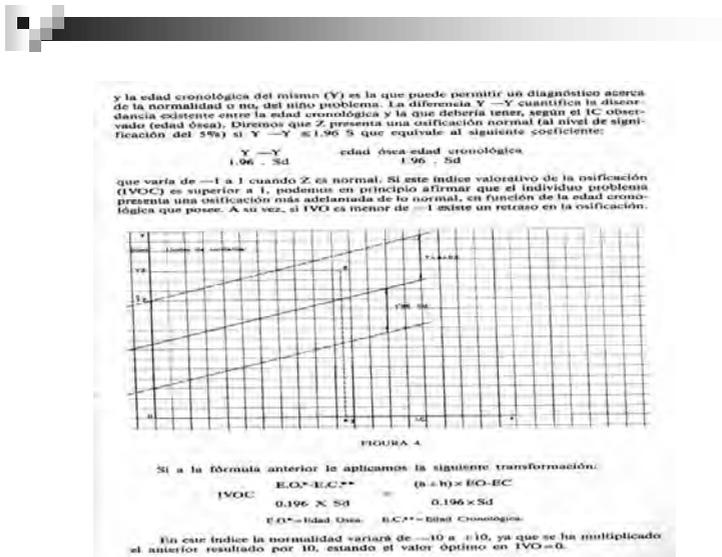


Tabla II. 1.º Serie Transversal Española (Tarso).



## Cuarenta años de investigación propia en Maduración Ósea. Presentación de Series Infantiles estudiadas

1º-Serie transversal española para estudio del Tarso: (niños desde recién nacidos a los 16 años)  
Año: 1974

Estudio de Tesis Doctoral (Cátedra de Anatomía B de Zaragoza, Hospital Militar de Zaragoza,  
Alcalá de Chivert (Castellón de la Plana)

540 individuos):	243 varones
	297 mujeres
(96 fetos):	57 fetos varones
	39 fetos hembras
Maternidad Provincial:	17 varones
(Nacimiento hasta los 4 años)	41 mujeres

(Publicaciones efectuadas desde los años 1977 a 1993, incluida Tesis Doctoral con programa Informático Basic para cálculo de edad ósea, Capítulos de libro, Revistas Nacionales y Extranjeras: 21): 1-21

### MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS. (BIBLIOGRAFÍA: 1-21).

A efectos de abreviar, hemos elegido en cada una de las cuatro series poblacionales que componen nuestro estudio aquellas tablas y gráficas que hemos considerado más representativas, disponiendo el lector de la bibliografía adjunta para ampliar información si así lo desea.

En la tabla III, se detalla la casuística de 540 niños de ambos sexos y 96 fetos. En la gráfica 3, se observa el esquema radiológico de cómo obtener las máximas distancias de los huesos del tarso, así como las fórmulas para obtener la edad ósea y el IVOT (Tabla IV), en ambos sexos, que luego será llevado a la Campana Gausiana para saber las equivalencias de edad ósea (gráfica 6).

Las gráficas 4 y 5, muestran los coeficientes de correlación entre el índice tarsiano y los días de varones y mujeres, así como las rectas de regresión. Los coeficientes de correlación ( $r$ ) son altamente significativos a  $p < 0,001$ .

En las gráficas 7 y 8, se exponen los normogramas percentilados del Índice Tarsiano de mujeres y varones.

La Tabla V detalla el Programa Basic para obtener de forma informática la edad Ósea Tarsiana.

La Tabla VI detalla la aparición cronológica de los huesos tarsianos en la época fetal y en el post nacimiento. La Tabla VII expone los límites cronológicos por otros autores anatómicos, así como los huesos accesorios y binucleados que nosotros hemos encontrado.

En la Tabla VIII se detalla una pequeña casuística estudiada en la Maternidad Provincial de Zaragoza, hasta los cuatro años, donde se estudiaron las secuencias cronológicas de los huesos tarsianos en niños y niñas considerados normales respecto a otros con determinadas patologías que se detallan. En la Tabla IX, se observa como los niños raquíuticos presentan una cronología tarsiana más adelantada que los considerados normales, hecho que coincide con la opinión de otros autores (82) Los niños prematuros y gemelos presentan una cronología más retrasada; los hipermaduros, afectos de tetania y cardiopatía presentan una cronología semejante.

Tabla III. Casuística de niños. Estudio del Tarso.

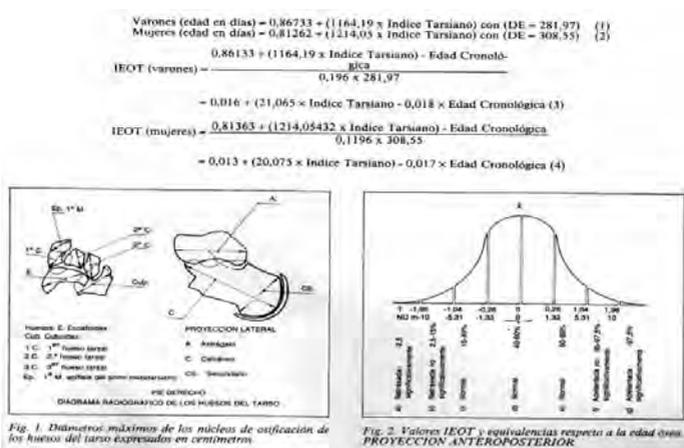
**EXPOSICION DE LA CASUISTICA**

Años	SERIE VIVA	
	Varones	Hembras
0-1	17	20
1-2	17	19
2-3	25	16
3-4	16	21
4-5	22	20
5-6	21	21
6-7	24	21
7-8	17	14
8-9	25	22
9-10	16	19
10-11	15	29
11-12	7	20
12-13	13	18
13-14	4	19
14-15	4	12
15-16	-	6
	243	297 = 540

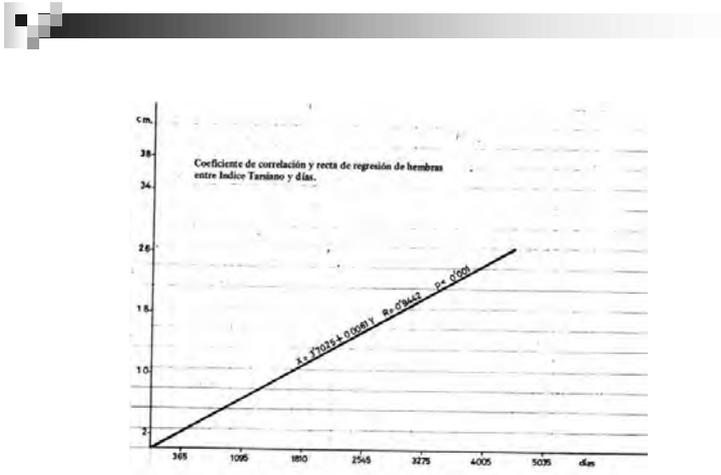
  

SERIE FETAL	
Varones	Hembras
57	33
	6 (Teratógenos)
	39

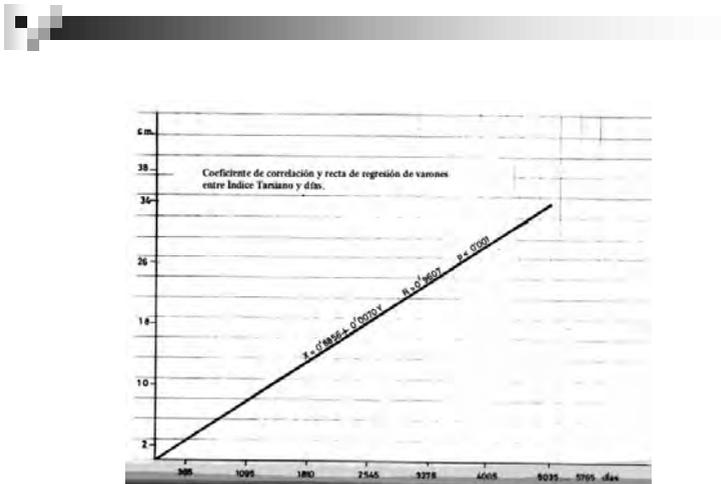
Gráfica 3. Esquema de Medición de los Huesos del Tarso.



Gráfica 4. Coeficiente de Correlación entre índice Tarsiano y Días. Varones.



Gráfica 5. Coeficiente de Correlación entre índice Tarsiano y Días. Mujeres.



## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Tabla IV. Fórmulas de obtención de la Edad Ósea e IVO Tarsiano (IVOT).

**EXPOSICIÓN DEL IVOT, ASÍ COMO DE OTROS ÍNDICES BASADOS EN EL TARSO, PARA EL ESTUDIO DE LA MADURACIÓN ÓSEA DEL NIÑO**

Recordamos las ecuaciones de este método del IVOT, para el examinador que quiera calcular la Edad Ósea con una sencilla calculadora de bolsillo.

(1) Varones (edad días) =  $0,86733 + (1164,19 \times IT)$  con (Sd = 281,97)  
 (2) Hembras (edad días) =  $0,81363 + (1214,05 \times IT)$  con (Sd = 308,55)

(1) IVOT (Varones) =  $\frac{0,86733 + (1164,19 \times IT) - E. Cronológica}{0,196 \times 281,97}$   
 $= 0,16 + (21,065 \times IT) - 0,0018 \times EC$

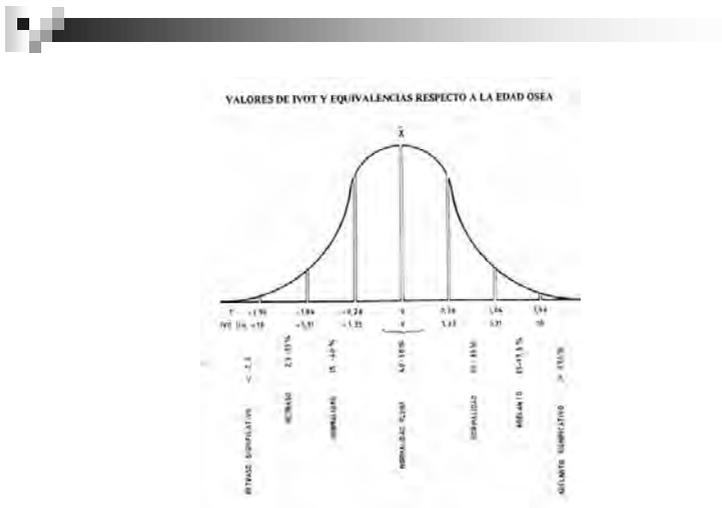
(2) IVOT (Hembras) =  $\frac{0,81363 + (1214,05 \times IT) - EC}{0,196 \times 308,55}$   
 $= 0,013 + 20,075 \times IT - 0,017 \times EC$

(3) IVOT (Varones) (en meses) =  $0,016 + (21,065 \times IT) - 0,552 \times EC$   
 (4) IVOT (Hembras) (en meses) =  $0,013 + (20,075 \times IT) - 0,504 \times EC$

Una vez obtenido el IVOT, se puede mirar la figura de equivalencias y valores de IVOT, respecto a la Edad Ósea (Ver anexo).

A este IVOT se puede llegar de forma sencilla con calculadora o utilizando el programa Básie (Ver anexo).

Gráfica 6. Equivalencias de Edad Ósea del IVOT.



Gráfica 7. Percentiles del índice Tarsiano. Mujeres.

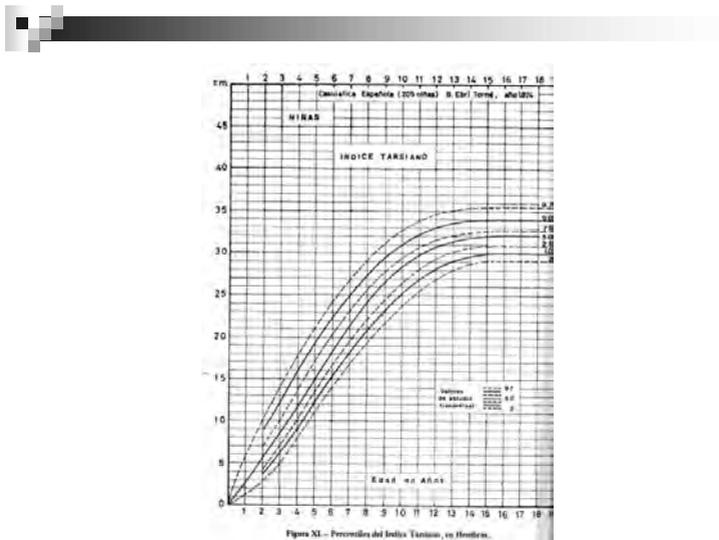


Figura XI.- Percentiles del Índice Tarsiano, en Hembras.

Gráfica 8. Percentiles del índice Tarsiano. Varones.

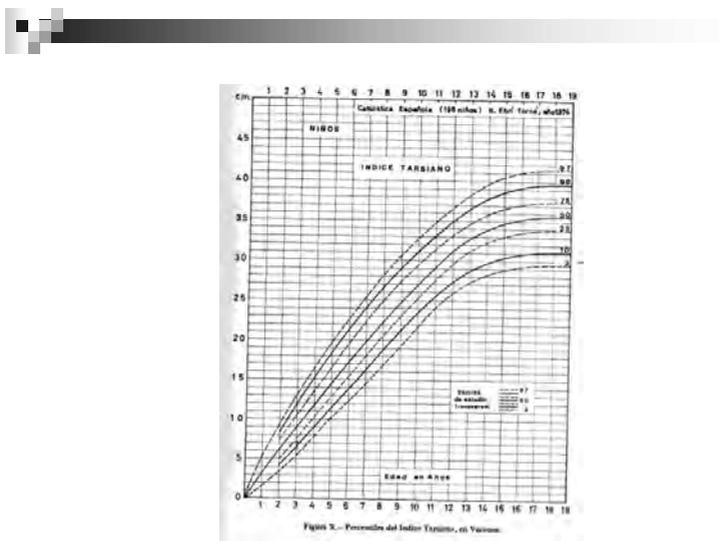


Figura X.- Percentiles del Índice Tarsiano, en Varones.



Tabla VII. Cronología de los Huesos del Tarso por otros autores. Huesos accesorios y binucleados, encontrados por Ebrí.

CATTEY J. PEDIATRÍC (13)		ORST LLORCA (14)	
Calcáneo:	Semanas 24-26 vida fetal-1 mes	Calcáneo:	3-6 meses fetal
Astrágalo:	Semanas 26-28 vida fetal-1 mes	Astrágalo:	7-8 meses fetal
Cuboideos:	Semanas 40 vida fetal-1 año	Cuboideos:	Nacimiento
Escafoides:	V: 2 años. Varía entre 3 meses	1ª Cuña:	1 y 2 años
1ª Cuña:	H: 2 años y 3 años V: 2 años. Varía entre 3 meses	1ª Cuña:	2 y 3 años
2ª Cuña:	H: 6 meses y 3 años V: 2 1/2 meses. Varía entre 9 meses	2ª Cuña:	3 y 4 años
3ª Cuña:	H: 7 meses y 5 años V: 3/6 meses. Varía entre 9 meses y 3 1/2 años.	Facetoideos:	5 años
Ep. 1ª Met.:	22 meses	EP. 1ª Met.:	3 y 6 años.
C. Secundario:	5-12 años		

TABLA XVIII  
HUESOS ACCESORIOS Y BINUCLEADOS  
ENCONTRADOS POR EBRÍ

	Varones:	Hembras:
1ª Cuña (doble núcleo)	1,58 %	2,43 %
1ª Cuña (3 núcleos)	0,51 %	0,48 %
Ep. 1ª Met. (2 núcleos)	5,44 %	9,57 %
Multinucleador	1,02 %	—
2ª Cuña:	0,51 %	0,68 %
Escafoides (2 núcleos)	3,07 %	3,41 %
Escafoides (3 núcleos)	2,05 %	0,97 %
Pseudoporfiris	0,51 %	1,46 %
Ox. Irregular	3,07 %	2,43 %
Vueñano:	0,51 %	1,46 %
Epaf. accesorio	—	2,92 %
Cuboideos accesorios	—	0,48 %

Tabla VIII. Casuística de la Maternidad Provincial de Zaragoza.

	Varones	Hembras
<i>Niños normales</i>	20	20
<i>Niños anormales</i>		
Raquíticos	10	31
Gemelos	—	6
Prematuros	4	2
Hipermaduros	2	—
Tetania	1	—
Ostium primum	—	2
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>41</b>

Tabla IX. Hallazgos de cronología de los huesos tarsianos entre diferentes niños de la Maternidad Provincial de Zaragoza.

<p>hembras, respecto a los varones, indicándonos una osificación más precoz en aquéllas.</p> <p>Analizando entre sí, los diferentes grupos de población: hembras, varones normales, raquíticos, prematuros, gemelares, tetánicos e hipermaduros, se encuentran los siguientes hallazgos:</p>	<p><b>Prematuros</b></p> <p>Cronología más retrasada que la serie normal. Secuencias típicas más cortas, indicándonos un retraso en la aparición de los núcleos.</p>
<p><b>Raquíticos</b></p> <p>Cronología nuclear más adelantada que los niños normales. A este respecto, encontramos en la bibliografía, opiniones que apoyan estos resultados como la de <i>Diez Aparicio</i> (10), que observa cómo el raquitismo puede adelantar o retrasar la cronología de los puntos de osificación, sobre todo en las primeras edades.</p> <p>Las secuencias típicas, pueden considerarse semejantes.</p>	<p><b>Gemelos</b></p> <p>Cronología nuclear más retrasada que la del resto de los niños.</p> <p>Secuencias típicas más cortas.</p>
	<p><b>Tetánicos</b></p> <p>En el caso estudiado, presentaba una cronología semejante a la de los niños normales, de igual forma que la de los niños hipermaduros y los afectos de cardiopatía.</p>

Tabla X. 2.º Serie Transversal Española (Carpo).  
Serie Longitudinal Española, obtención de la Talla Adulta.

## Cuarenta años de investigación propia en Maduración Ósea. Presentación de Series Infantiles estudiadas

2º-Serie transversal española para estudio del carpo: (5225 individuos) : 2862 varones  
Año: 1977

2323 mujeres

(Colegios de Zaragoza)

(Repesca de niños ya adultos de 836 individuos. Año: 1993) para obtención de Talla Adulta (Estudio longitudinal)

(Publicaciones efectuadas desde los años:1982 a 1996, incluido Libro Monográfico del carpo y tarso con Programa Informático Basic. Capítulos de libro, Revistas Nacionales y Extranjeras: 27) : 22-48

■

**MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS.**  
**(BIBLIOGRAFÍA: 22-48).**

La tabla XI expone la casuística de la Serie Transversal Española que estudió el Índice Carpiano, consistente en 2862 varones y 2363 niñas.

La gráfica 9 muestra los esquemas radiológicos de cómo se obtienen las máximas distancias de los huesos carpianos estudiados.

La tabla XII muestra las fórmulas de obtención de la edad ósea carpiana en ambos sexos, así como para obtener el IVOC. La gráfica 10 muestra en la ventana del ordenador un caso clínico con el diagnóstico de Adelanto de la Edad Ósea. Así mismo se muestra la Curva Gausiana de equivalencias de EO.

Las gráficas 11 y 12 muestran los percentiles del índice Carpiano en ambos sexos. Las gráficas 13 y 14, muestran los percentiles de talla de varones y mujeres.

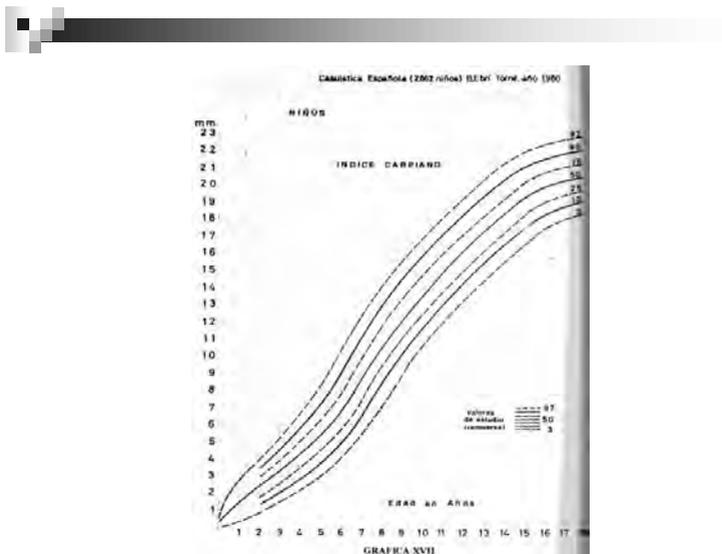
En la gráfica 15 observamos la trayectoria cronológica de los huesos carpianos en ambos sexos, expresados en porcentajes. En la tabla XIII se detallan los límites cronológicos de los huesos carpianos. En la tabla XIV se muestran los intervalos de aparición de los huesos accesorios del carpo en ambos sexos. La tabla XV muestra la distribución por frecuencias de los huesos accesorios, en ambos sexos.

En la tabla XVI detallamos la casuística de los 836 niños, 404 varones y 432 mujeres, repescados a los 16 años de la casuística original de 5225 niños de 1977, de tal manera que en la tabla XVII se observan los incrementos de talla y peso adultos en ambos sexos, respecto a la edad en que eran niños. La tabla XVIII ofrece en la casuística de varones las ecuaciones de predicción de talla adulta, teniendo en cuenta la talla media paterna, el índice carpiano y la talla del niño (45-47). En la tabla XIX se ofrecen en la casuística de mujeres, las ecuaciones multirregresión teniendo en cuenta la edad de comienzo de la menarquía, el índice carpiano, la talla del niño y los años en que comenzó la menarquía. La tabla XX muestra también ecuaciones de predicción de la talla adulta pero separadas las niñas respecto a la menarquía, es decir: pre y postmenárquicas. La tabla XXI ofrece como resumen el estudio de estas 432 niñas estudiadas respecto al comienzo de la menarquía. Se observa como las niñas que menstrúan más tardíamente alcanzan una mayor talla adulta, mayor número de pie, menor peso adulto que las precoces. Las niñas premenárquicas presentan unos valores superiores de peso e índice carpiano respecto a las postmenárquicas. Por último, al añadir la variable "inicio en años de la menarquía" a las ecuaciones predictivas, se observa una mejoría de su valor predictivo aunque no de forma significativa (48).

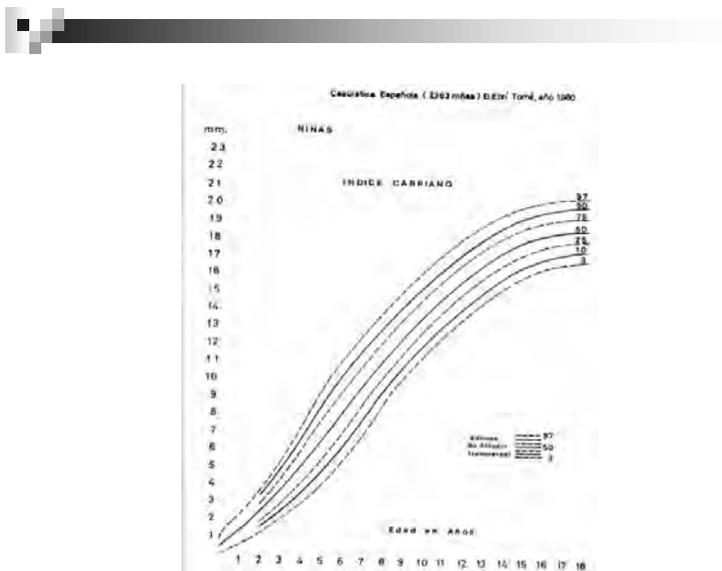




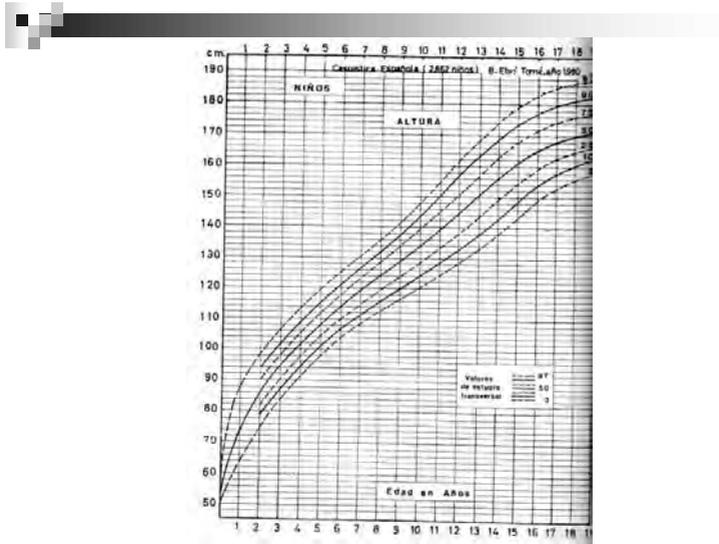
Gráfica 11. Percentiles del Índice Carpiano. Varones.



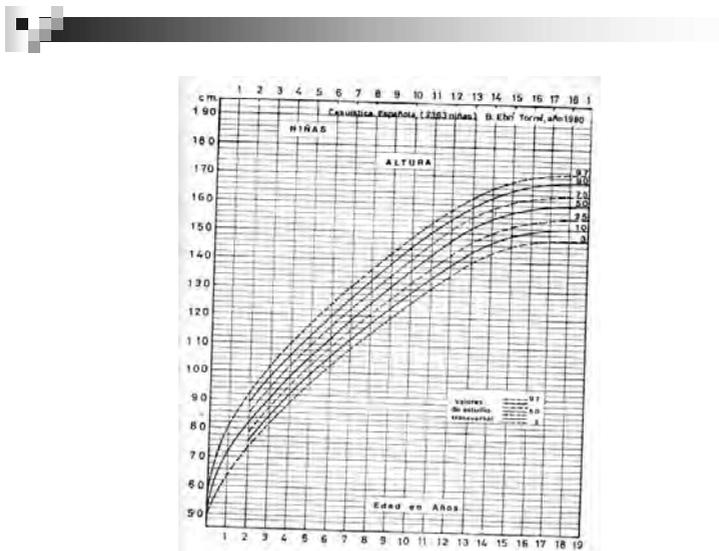
Gráfica 12. Percentiles del Índice Carpiano. Mujeres.



Gráfica 13. Percentiles de la Talla. Varones.



Gráfica 14. Percentiles de la Talla. Mujeres.



Gráfica 15. Cronología de los Huesos Carpianos. Porcentajes.

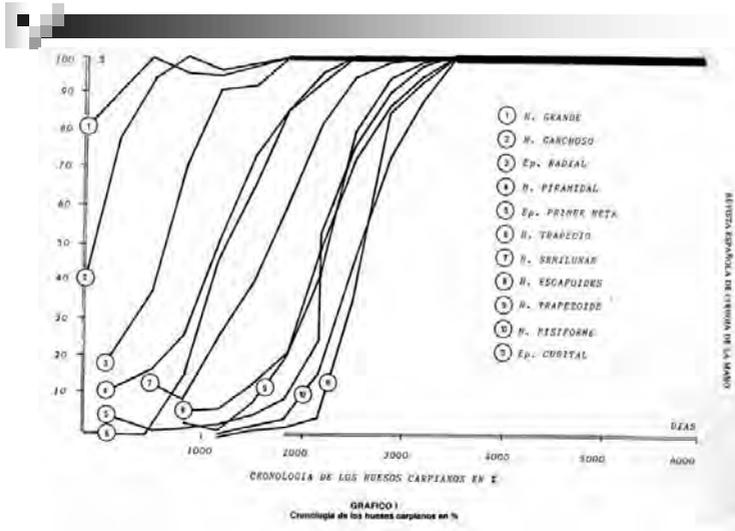


Tabla XIII. Límites Cronológicos de los Huesos Carpianos.

	V	II
0-3 m	36	5
3m-10	24	17
10-15	20	20
15-20	14	30
20-25	14	38
25-30	10	40
30-35	8	40
35-40	6	35
40-45	4	25
45-50	3	15
50-55	2	10
55-60	1	5
60-65	1	5
65-70	1	5
70-75	1	5
75-80	1	5
80-85	1	5
85-90	1	5
90-95	1	5
95-100	1	5
TOTAL	236.2	324.8

**TABLA I**  
Distribución de la cantidad, varianza y frecuencias por intervalos de edad.

	V	II
Escapuloide	1.0-1.0-1.2m	2.1-2m-1.2m
Semilunar	0m-1.2m	1.2m-1.2m
Piramidial	0m-1.2m	Nacimiento-1.2m
Basilar	0.1-2m-1.2m	0m-1.2m
Trapezoid	1.2m-1.2m	1.2m-1.2m
Trapezoidal	1.2m-1.2m	1.2m-1.2m
Carpiano	Nacimiento-1.2m	Nacimiento-1.2m
Ep. del Seto	1.2m-1.2m	1.2m-1.2m
Ep. distal	2.1-2.1-2m	1.2m-1.2m
Ep. radial	0m-1.2m	0m-1.2m

**TABLA II**  
Límites cronológicos de aparición de los huesos carpianos en niños y niñas por sexo.

Escapuloide	2.1-2m-1.0-1.2m
Semilunar	0m-1.2m
Piramidial	Nacimiento-1.2m
Basilar	0m-1.2m
Trapezoid	1.2m-1.2m
Trapezoidal	1.2m-1.2m
Carpiano	Nacimiento-1.2m
Ep. del Seto	Nacimiento-1.2m
Ep. distal	1.2m-1.2m
Ep. radial	0m-1.2m

**TABLA III**  
Límites cronológicos de aparición de los huesos carpianos en niños y niñas de forma conjunta.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Tabla XIV. Intervalos de aparición de los Huesos Accesorios del Carpo. Ambos Sexos.

VARIACION	INTERVALOS DE APARICION DE LOS HUESOS ACCESORIOS DEL CARPO EN AMBOS SEXOS			
	HEMBRAS		VARONES	
	INF.	SUP.	INF.	SUP.
HUESO TRIANGULAR	6,5	11,5	8,5	13,5
CUBITAL EXTERNO	9,5	11	8	11
H. CENTRAL CARPO	10	12,5	10,8	14,3
RADIAL EXTERNO	10	12,5	—	—
PARAESTILOIDES	9,5	11	11	13
HUESO VESALIANO	9,5	11	—	—
EPILUNAR	9,3	13,5	10,5	13,5
PARATRAPECIO	12,5	—	—	—
OS HAMULI PROPRIUM	12,5	12,5	8,5	—
RADIAL DORSAL	13,5	—	10,5	—
PSEUDOEPIFISIS 1ª	13	15,5	9	11
PSEUDOEPIFISIS 2ª	4	14	4	11,5
PSEUDOEPIFISIS 3ª	3	11	3	14
PSEUDOEPIFISIS 4ª	3,5	7,5	4	12
PSEUDOEPIFISIS 5ª	5,5	7,5	4	8,5
PSEUDOEPIFISIS 5ª	6	—	8,5	—
EPIFISIS RADIAL DOBLE	6	19	4,5	13,5
EPIFISIS CUBITAL DOBLE	10,5	—	7	11,5
ESCAFOIDES BINUCLEADO	6	12,5	10	11,5
TRAPECIO BINUCLEADO	4,5	5,5	—	—
GRANDE BINUCLEADO	3	7	—	—
GANCHOSO BINUCLEADO	—	—	11	—
PIRAMIDAL BINUCLEADO	8,5	—	—	—
EPIFISIS 1ª META BINUCLEAD.	7,5	—	3,5	11,5
GRANDE ACCESORIO	11	12,5	8	11,5
TRAPECIO ACCESORIO	9,5	12,5	9	14
SEMILUNAR ACCESORIO	—	—	12	—
TRAPEZOIDE ACCESORIO	12	13	12	13,5
PISIFORME ACCESORIO	11,5	—	—	—

Tabla XV. Distribución por frecuencias de los Huesos Accesorios del Carpo. Ambos Sexos.

VARIACION	N.º HUESOS	DISTRIBUCION POR FRECUENCIAS Y SEXOS DE LOS HUESOS ACCESORIOS DEL CARPO			
		% Total	% Relativo	% Hembras	% Varones
HUESO TRIANGULAR	11	0,74	3,84	72,72	27,28
CUBITAL EXTERNO	8	0,54	2,79	50	50
H. CENTRAL CARPO	20	1,35	6,99	30	70
RADIAL EXTERNO	5	0,33	1,74	100	0
PARAESTILOIDES	4	0,27	1,39	50	50
HUESO VESALIANO	2	0,13	0,69	100	0
EPILUNAR	9	0,60	3,14	66,66	33,33
EPITRAPECIO	1	0,06	0,34	100	0
PARATRAPECIO	3	0,20	1,04	66,66	33,33
OS HAMULI PROPRIUM	2	0,13	0,69	50	50
RADIAL DORSAL	7	0,47	2,44	42,85	57,15
PSEUDO EPIFISIS 1ª	92	6,02	32,16	69,87	31,33
PSEUDO EPIFISIS 2ª	18	1,25	6,29	44,44	55,55
PSEUDO EPIFISIS 3ª	8	0,53	2,79	33,33	66,66
PSEUDO EPIFISIS 4ª	8	0,53	2,79	50	50
PSEUDO EPIFISIS 5ª	2	0,13	0,69	50	50
EPIFISIS RADIAL DOBLE	16	1,06	5,49	38	62
EPIFISIS CUBITAL DOBLE	6	0,40	2,09	16,66	83,33
ESCAFOIDES BINUCLEADO	6	0,40	2,09	37,5	62,5
TRAPECIO BINUCLEADO	2	0,13	0,69	100	0
GRANDE BINUCLEADO	2	0,13	0,69	100	0
GANCHOSO BINUCLEADO	1	0,06	0,34	0	100
PIRAMIDAL BINUCLEADO	1	0,06	0,34	100	0
EPIFISIS 1ª META	3	0,20	1,04	33,33	66,66
GRANDE ACCESORIO	20	1,35	6,99	30,76	69,23
TRAPECIO ACCESORIO	21	1,41	7,24	28,57	71,43
SEMILUNAR	1	0,06	0,34	0	100
TRAPEZOIDE ACCESORIO	3	0,20	1,04	60	40
PISIFORME ACCESORIO	1	0,06	0,34	100	0

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Tabla XVI. Casuística repescada para averiguar Talla Adulta (Año 836 casos) Año 1993.

Tabla I. Exposición de la casuística por intervalos de edad

Varones		Hembras	
Años	Número	Años	Número
4-5	30	4-5	40
5-6	27	5-6	30
6-7	26	6-7	31
7-8	27	7-8	31
8-9	26	8-9	30
9-10	29	9-10	32
10-11	36	10-11	29
11-12	31	11-12	31
12-13	29	12-13	52
13-14	29	13-14	39
14-15	31	14-15	32
15-16	35	15-16	30
16-18	48	16-18	25
	404		432

Tabla XVII. Tallas Adultas conseguidas desde los años 1977 a 1993.

ACTA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA, Vol. 54, N.º 1, 1995

Tabla II. Exposición de las tallas y pesos medios de varones y mujeres (año 1977) hasta los valores adultos (año 1993). (Talla en cm y peso en kg)

Años	Varones		Mujeres		Edad (meses)
	Talla media	Talla adulta media	Peso medio	Peso adulto medio	
4-5	107,4	179,0	18	72	
5-6	111,8	177,5	20	71	
6-7	115,9	176,1	22	71	
7-8	112,0	175,5	23	73	
8-9	117,1	176,9	26	76	
9-10	122,8	175,4	29	72	
10-11	137,7	174,9	34	77	
11-12	141,6	172,0	39	73	
12-13	148,4	176,7	41	75	
13-14	155,5	174,6	49	77	
14-15	163,1	173,2	52	77	
15-16	169,8	177,7	63	77	
16-17	171,3	176,2	60	74	
17-18	169,5	172,6	58	73	
16-18	171,3	175,7	60	74	
Años	Talla media	Talla adulta media	Peso medio	Peso adulto medio	Edad (meses)
4-5	106,2	164,5	18	56	12,8 ± 1,3
5-6	110,6	162,0	20	54	13,1 ± 1,1
6-7	115,3	164,1	22	56	12,8 ± 1,4
7-8	121,6	163,8	25	54	13,1 ± 1,5
8-9	124,0	162,9	27	54	12,8 ± 1,1
9-10	132,2	162,6	30	55	12,9 ± 1,1
10-11	134,2	162,0	32	55	12,5 ± 1,3
11-12	143,2	162,3	37	56	12,4 ± 1,6
12-13	149,8	163,7	36	56	12,6 ± 1,5
13-14	154,2	161,1	47	54	12,9 ± 1,6
14-15	156,5	163,0	51	54	12,7 ± 1,3
15-16	159,3	162,9	67	57	13,1 ± 1,5
16-17	160,2	162,4	55	57	13 ± 1,5
17-18	155,2	159,6	54	60	12,6 ± 2
16-18	158,4	162,0	53	58	13 ± 1,65

Los niños de 4 años durante el año 1977 tienen ahora 20 años. Los niños de 16-18 años durante el año 1977 tienen ahora 32-34 años.



Tabla XX. Ecuaciones para Predicción de Talla adulta en niñas pre y postmenárquicas.

**Tabla IV.** Ecuaciones para predicción de talla adulta en hembras premenárquicas

<i>De 11 hasta 12 años</i>		
R= .751	P = .0009	ES= 31,7
Talla adulta= 470 + (7,5 x IC en mm) + (0,9 x talla en mm)		
<i>De 12 hasta 13 años</i>		
R= .6	P = .0011	ES= 47
Talla adulta= 775,5 + (7,6 x IC en mm) + (0,7 x talla en mm)		
<i>De 13 hasta 14 años</i>		
R= .71	P = .0153	ES= 26,75
Talla adulta= 1125,5 + (5,5 x IC en mm) + (0,28 x talla en mm)		

R: coeficiente de correlación; P: índice de significatividad estadística; ES: error estándar; IC: índice carpiano

**Tabla V.** Ecuaciones para predicción de talla adulta en hembras posmenárquicas

<i>De 12 hasta 13 años</i>		
R= .68	P = .0047	ES= 41,2
Talla adulta= 732,1 + (7,8 x IC en mm) + (0,5 x talla en mm)		
<i>De 13 hasta 14 años</i>		
R= .932	P = .0001	ES= 32,35
Talla adulta= 548,5 + (5 x IC en mm) + (0,74 x talla en mm)		
<i>De 14 hasta 15 años</i>		
R= .807	P = .0001	ES= 13,34
Talla adulta= 233 + (1,49 x IC en mm) + (0,85 x talla en mm)		
<i>De 15 hasta 16 años</i>		
R= .869	P = .0001	ES= 26,91
Talla adulta= 344,31 + (1,13 x IC en mm) + (0,77 x talla en mm)		
<i>De 16 hasta 17 años</i>		
R= .982	P = .0001	ES= 13,73
Talla adulta= 197,6 + (2,07 x IC en mm) + (0,92 x talla en mm)		
<i>De 17 hasta 18 años</i>		
R= .983	P = .0001	ES= 12,89
Talla adulta= 192,69 + 12,2 x IC en mm) + (0,92 x talla en mm)		

R: coeficiente de correlación; P: índice de significatividad estadística; ES: error estándar; IC: índice carpiano

Tabla XXI. Conclusiones.

## Conclusiones

Las niñas que menstrúan tardíamente alcanzan una mayor talla adulta, mayor número de pie y menor peso adulto que las precoces. Las niñas premenárquicas presentan unos valores superiores de peso e índice carpiano respecto a las posmenárquicas. Por último, al añadir la variable (inicio en años de la menarquia) a las ecuaciones predictivas, se observa una mejoría de su valor predictivo aunque no de forma significativa.

Tabla XXII. 3.º SERIE LONGITUDINAL SUIZA (Carpó; Metacarpofalángico). Predicción de Talla Adulta entre Métodos Propios y Foráneos.



### **Cuarenta años de investigación propia en Maduración Ósea. Presentación de Series Infantiles estudiadas**

3.º-Serie longitudinal suiza, para el estudio del carpó y metacarpofalanges.  
Predicción de Talla Adulta entre Métodos Propios y Foráneos

(36 individuos de ambos sexos, desde los 10 a los 19 años: 1964-1973)

(Proceden del Kinderspital de Zurich)

Doctores: Largo, Molinari, Prader) Estudio Nuestro: Año 1991

(Publicaciones efectuadas desde los años: 1992 a 1998, en Revistas

Nacionales y Extranjeras: 17) : 49-65

#### **MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS. (BIBLIOGRAFÍA 49-65)**

En esta serie de 36 niños, estudiados desde los 10 hasta los 19 años, hemos realizado estudio de la edad ósea por los índices carpiano (IC) y metacarpofalángico (MIF) que están íntimamente correlacionados con la edad cronológica con una significatividad estadística a  $p < 0.001$  en ambos sexos (Ver gráfica 16).

Se ha confeccionado también un IVO Carpó y Metacarpofalángico para esta Serie Suiza que detallamos en la bibliografía (49-51, 54, 55, 59) Hemos pretendido en la exposición de esta serie dar preferencia a la exposición resumida del estudio comparativo de nuestras edades óseas respecto a las foráneas: Greulich y Pyle, Tanner II Carpó, Tanner II Rus, que se realizó en estos niños a efectos de valoración.

En el Atlas Americano de Greulich y Pyle, hemos procedido a medir en cada radiografía, desde los 10 hasta los 19 años, los huesos del carpó y confeccionar con estas medidas un IC (americano) en mm. Valorando las mismas edades en los niños suizos y españoles de la serie transversal española de 5225 niños, obtuvimos la media de IC en cada intervalo de edad, de tal forma que obtuvimos un IC suizo y otro español desde los 10 hasta los 19 años. Se efectuó un estudio comparativo por el Test de Student entre los tres índices: Suizo, español y americano en cada intervalo de edad. Con los valores medios de IC de ambos sexos, se confeccionó una gráfica (Nº 17). Se encontraron en el resultado estadístico unas diferencias significativas entre todos ellos y en ambos sexos (con índices de significatividad que oscilan desde  $p < .01$  a  $p < 0.001$ ). **Estos hechos nos explican la diferente expresión de la edad ósea por cada método original así como la diferente expresión racial de los niños.**

En la gráfica se observa en los varones valores de IC superiores en los niños americanos respecto a los españoles con diferencias más marcadas a partir de los 10 años que llegan a ser hasta de 4 mm. Los IC americanos son superiores a los de los suizos con diferencias de hasta 2 mm, hasta la edad de 15 años, edad donde son aventajados por los suizos, con diferencias de menos de un mm. Los IC suizos presentan valores superiores a los de los españoles de todas las edades, con diferencias más marcadas a partir de los trece años, con valores de hasta 3 mm.

En las mujeres se observan valores superiores del índice carpiano americano sobre el español en todas las edades, siendo más marcadas estas diferencias a partir de los once años con valores de hasta cinco mm. El IC de las niñas americanas es superior al de las suizas en todas las edades con diferencias de hasta dos mm. El IC de las niñas suizas es superior al de las españolas en todas las edades con diferencias de hasta tres mm.

Con el IC americano procedente del Atlas e injertado en las ecuaciones española (Serie Transversal de 5225 niños) y ecuaciones suizas obtenidas para obtener la edad ósea (Ver gráfica 16), se obtuvieron las llamadas: Edades Óseas Americana Suiza y Americana Española que fueron comparadas con las Edades Óseas Greulich y Pyle propiamente dichas de cada intervalo de edad del Atlas (Considerando a éstas como un promedio en cada intervalo de edad de niños, aunque el Atlas es un método morfológico, y los nuestros numéricos). Se valoraron la divergencia en días de la edad cronológica respecto a la ósea, en cada intervalo de edad y en las tres edades, expresando estas diferencias gráficamente tanto en varones como en hembras (Nº 18). Se efectuó también un estudio comparativo entre ellas, en todos los intervalos de edad, por el Test de Student. **No se encontraron diferencias significativas de las divergencias, hecho que nos explica cómo cada método de forma distinta y eficaz, consigue la determinación de la edad ósea.**

En la gráfica 18 se observa (aunque no de forma significativa estadística) una mayor dispersión en las mujeres desde los ocho hasta los trece años y de los nueve a los catorce en los varones. La dispersión de la edad ósea a los 14 años en las niñas y quince años en los varones del Método Ebrí respecto al de Greulich y Pyle, es debida a las características idiosincráticas de cada método numérico y morfológico respectivamente.

De estos datos llegamos a la conclusión de que ambos métodos: Greulich y Pyle, aun siendo de naturaleza distinta: morfológico y numérico respectivamente, son de similar precisión para el cálculo de la edad ósea. Aunque hemos considerado para este estudio (52) las fotografías del Atlas como si se tratasen de fases sucesivas y que al medirlas se pudiera confeccionar un Atlas numérico, no puede estimarse en la práctica este hecho, sino que cada uno de los métodos, morfológico y numérico, estiman la edad ósea de forma eficaz, sin diferencias significativas entre ellos aunque sean diferentes (gráfica 17).

Las gráficas 18 y 19 son unos ejemplos en los huesos: primer metacarpiano, falange proximal del tercer dedo, cúbito y radio, del estudio que se hizo extensivo al resto de los mismos huesos que se valoran en Tanner Carpal y Tanner II Rus. Se quisieron valorar las concordancias entre los métodos de Tanner y Ebrí. De tal manera se quería analizar si cuando Tanner cambia en cada hueso de estadio madurativo (expresado por las letras: D, E, F, G, H, I), Ebrí, que valora en cada hueso numéricamente el máximo diámetro de medida, se incrementa también de forma significativa en cada estadio madurativo que lo hace Tanner. Se realizó un análisis estadístico de varianza a partir de un programa Starview, y se encontró que cuando Tanner cambia en cada estadio madurativo, los valores numéricos Ebrí, van siendo superiores de forma significativamente estadística de un estadio a otro en todos los huesos estudiados (57). Así mismo, en las Tablas: XXIII y XXIV, se exponen en varones y mujeres, un análisis de varianza por el test de menor

diferencia significativa, donde se valora la concordancia de cada estadio Tanner II Rus, con los valores numéricos Ebrí, de tal manera que éstos se van incrementando numéricamente de forma significativa a  $p < 0,05$  cuando “saltan” de un estadio a otro de Tanner, con la única excepción en algunos huesos del cambio de H a I, que es cuando cambia morfológicamente y este cambio no se expresa en algunos huesos metacarpofalángicos de forma numérica significativa (59).

Las gráficas 21 y 22, son expresión del estudio comparativo estadístico que se efectuó en niño suizo, entre las edades óseas: Tanner-Rus, Tanner Carpal, Ebrí-Carpal, Ebrí Metacarpofalángica y Greulich-Pyle en varones y mujeres, así como un estudio de discordancias entre la edad cronológica y ósea. Se comprobó cómo existen diferencias significativas ( $p < 0,01-0,001$ ) entre las edades óseas estudiadas, de manera que cada una de ellas se comporta metodológicamente diferente según su propia originalidad. Gráficamente se observa como la Carpal Ebrí difiere de la edad MIF Ebrí, Greulich y Pyle y Tanner Carpal, pero no respecto a Tanner II Rus. Analizadas estas diferencias por intervalos de edad, se comprueba como las diferencias son significativas en los varones respecto a MIF a partir de los 15 años de edad con un predominio numérico de MIF en casi todos los intervalos de edad estudiados. Esta edad MIF difiere globalmente de Greulich y Pyle de forma significativa, así como de Tanner Rus y Carpal. En las niñas, las diferencias más reseñables se dan en los primeros intervalos de edad entre los 10 y los 13 años. Respecto a Greulich y Pyle se encuentran diferencias significativas en todos los intervalos de edad en ambos sexos. Tanner Rus y Tanner Carpal difieren significativamente entre sí de forma global en ambos sexos, así como respecto a Greulich-Pyle. Comparados ambos sexos entre sí, se observa unos valores numéricos de cada edad ósea superiores en las niñas respecto a los varones, para invertirse a partir de la edad puberal de éstos. En ambos sexos, todas las edades óseas muestran básicamente un trayecto ascendente hasta alcanzar una zona de meseta, coincidiendo con el final del proceso madurativo. **A partir de todas estas observaciones, podemos afirmar que cada edad ósea estudiada se comporta de forma diferente según la originalidad de su propio método.**

Analizadas las discordancias entre la edad cronológica y ósea, comprobamos que el método que ofrece una menor divergencia es el Ebrí Carpal en los varones y después Greulich y Pyle, Tanner Rus, Ebrí MIF y Tanner Carpal. En las niñas, estas divergencias son mayores que las de los niños, siendo por métodos Greulich y Pyle la de menor discordancia, seguido de Ebrí MIF, Ebrí Carpal, Tanner Rus y Tanner Carpal (60).

De estas observaciones, se llega a la conclusión de que **Ebrí Carpal y Greulich y Pyle son los métodos más fiables en varones para el cálculo de la edad ósea y en las niñas: Greulich y Pyle, Ebrí MIF y Ebrí Carpal.** La metodología Ebrí salva las asincronías de Greulich y Pyle, así como las diferencias al aplicarlo a niño suizo y español.

Por medio de las edades óseas carpal y metacarpofalángica (no a partir del IC y el MIF como tales índices, sino a través de sus edades óseas), se han confeccionado también ecuaciones multirregresión para la obtención de la predicción de la talla adulta en ambos sexos (56, 62) (Ver tablas XXV y XXVI).

Las predicciones de talla adulta se obtuvieron “injertando” la metódica predictiva Ebrí injertada en las propias edades óseas Carpal (EOIC) y Metacarpofalángica (EOMIF) en forma de ecuaciones multirregresión, y comparándola con las predicciones foráneas: Metódica predictiva de Tanner II injertada a partir de las edades óseas de Tanner II Rus y Tanner II Carpal y Bayley-Pinneau a partir de la edad ósea de Greulich y Pyle, en varones y mujeres. En Tanner, las niñas se consideraron si eran pre o postmenárquicas. Se valoraron todas las predicciones por el Test de Student.

**Encontramos que los errores absolutos MIF** son significativamente menores cuando son comparados con los resultados de Bayley-Pinneau a partir de los 13 años, sin embargo las diferencias no son significativas en las niñas. Respecto a TWII, los errores absolutos MIF son significativamente menores entre los 10 y los 14 años tanto en las niñas premenárquicas como en las postmenárquicas. Las diferencias respecto a los varones no son significativas salvo a los 13 años. Creemos que estos resultados son debidos a que se ha utilizado una metodología base como la MIF, que permite valorar la edad ósea y la talla de los niños de una población determinada, en este caso la suiza, sin aplicar baremos procedentes de niños de otras poblaciones extranjeras que sirven de base para confeccionar sus propios métodos (63). En la tabla XXVII, se muestran los errores absolutos medios y estándares, en cm, de predicción de talla adulta en ambos sexos, entre los diferentes métodos de predicción analizados, respecto a MIF.

**Con el método Carpal-Ebrí de predicción,** también encontramos unos menores errores absolutos que con los otros métodos foráneos. En las niñas tanto pre como postmenárquicas, nuestros errores son significativamente menores que los de Bayley-Pinneau, salvo de los 13 a los 16 años. Respecto al método predictivo de Tanner II, en los varones, son menores con nuestro método aunque no de forma significativa, salvo de los 13 a los 14 años. En las niñas, los errores predictivos son mayores por nuestro método de forma significativa, tanto en las pre como en las postmenárquicas (58).

En las gráficas 23, 24 y 25, vienen expuestos los errores relativos que muestran la tendencia a sobreestimar o subestimar de las predicciones de talla adulta.

En la gráfica 23, se comparan tanto en varones y mujeres estos errores en cm, respecto a los métodos de Ebrí Carpiano, Tanner II y Bayley y Pinneau. Se encuentra una menor tendencia a subestimar o sobreestimar la talla adulta con el Método Carpal Ebrí que con los Métodos de Bayley- Pinneau y Tanner. Bayley-Pinneau es el que más tiende a sobreestimar tanto en varones como en mujeres. Tanner tiende a sobreestimar en los dos sexos (58).

La gráfica 24 en niñas y 25 en varones muestran también los errores relativos de predicción, respecto a los Métodos de Ebrí-Metacarpofalángico, Tanner y Bayley-Pinneau. Observamos como Bayley tiende a sobreestimar sobre todo en los varones y Tanner tiende a infravalorar en los dos sexos, concretamente a partir de los 12 años, mientras que en nuestro método se producen menos desviaciones (63).

A la vista de estos resultados, inferíamos la necesidad de crear ecuaciones multirregresión españolas a partir de series longitudinales, a efectos de una mayor precisión en las predicciones, cuestión que hemos abordado en la Serie Española Longitudinal "Andrea Prader".

Las tablas XXVIII y XXIX, efectúan de forma sucinta, las conclusiones resumen ya expuestas.

Gráfica 16. Coeficientes de correlación entre los Índices Carpianos y edades cronológicas de Niños Suizos. Ecuaciones de la recta de regresión para obtener las Edades Óseas.

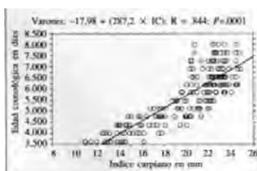


Figura 3. Ecuación de la recta de regresión de la correlación entre el índice carpiano y la edad cronológica en días: Varones

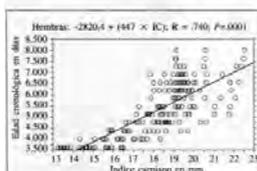


Figura 3. Ecuación de la recta de regresión de la correlación entre el índice carpiano y la edad cronológica en días: Hembras

Gráfica 17. Comparación de Índices Carpianos: Suizos, americanos y españoles.

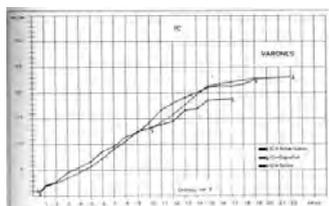


Figura 7

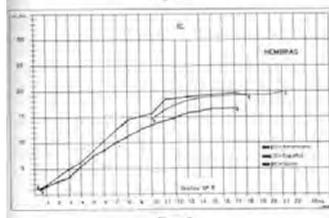
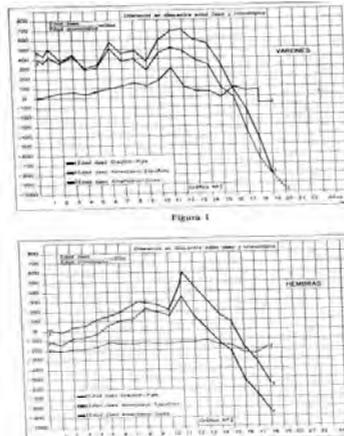
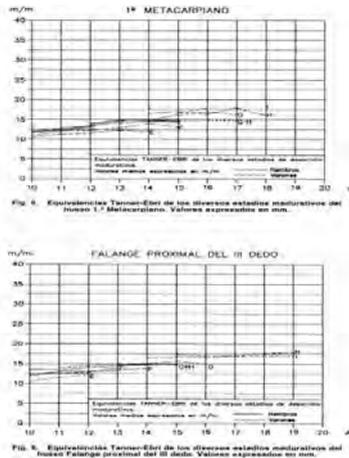


Figura 8

Gráfica 18. Divergencias entre Edad Ósea y Cronológica, suiza, americana y española.



Gráfica 19. Equivalencias Tanner-Ebri de los Estadios Madurativos de Huesos del 1º Metacarpiano y Falange Proximal del 3ºDedo.



Gráfica 20. Equivalencias Tanner-Ebrí de los Estadios Madurativos de los Huesos Radio y Cúbito.

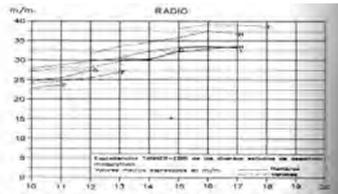


Fig. 3. Equivalencias Tanner-Ebrí de los diversos estadios madurativos de los huesos Radio. Valores expresados en mm.

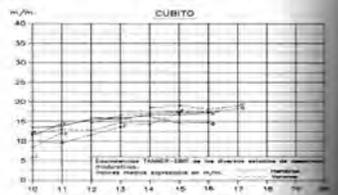


Fig. 4. Equivalencias Tanner-Ebrí de los diversos estadios madurativos de los huesos Cúbito. Valores expresados en mm.

Tabla XXIII. Comparación entre Tanner II Rus y Ebrí Metacarpofalángico de Estadios de evolución de Maduración Ósea. Estudio de Varianza Varones.

#BICES DE VALORACION OSEA METACARPOFALANGICA.

**Tabla II.** Análisis de varianza en niños. Comparación de los estadios de evolución de maduración ósea entre Tanner II Rus y Ebrí metacarpofalángico: MF (Medio) y DE (en milímetros) por el test de menor diferencia significativa.

Elemento/Estadio	n	E	R	O	H	I	(%)
Radio	n	2	19	34	100		100
	media	23,2	25,2	26,8	28,0		28,0
	DE	0,4	1,8	2,8			
Cúbito	n	1	12	52	100		100
	media	12,1	12,3	14,4	16,4		16,4
	DE	0,8	1,7	1,9	1,4		
I metacarpiano	n	8	31	30	19	93	
	media	12,3	11,8	13,3	14,3	14,3	14,3
	DE	1,1	1,0	1,0	0,7		0,9
III metacarpiano	n	10	27	36	15	88	10,1
	media	12,0	12,7	14,4	15,0	15,0	15,0
	DE	0,8	0,7	0,8	0,5		0,5
V metacarpiano	n	10	23	39	13	83	10,1
	media	8,6	9,1	10,6	12	12	12
	DE	0,5	0,5	0,8	0,7		0,5
Falange proximal I dedo	n	4	21	45	14	80	10,1
	media	10,9	11,0	12,7	13,5	13,5	13,5
	DE	0,4	0,8	0,9	0,8		0,8
Falange proximal III dedo	n	30	29	23	21	92	
	media	12,4	12,8	14,3	14,3	14,3	14,3
	DE	0,7	0,7	0,7	0,5		0,5
Falange proximal V dedo	n	48	31	22	19	93	
	media	10,8	11	12	12,6	12,6	12,6
	DE	0,6	0,6	0,9	0,6		0,6
Falange III dedo	n	3	32	34	17	88	10,1
	media	8,7	9,1	10,2	10,7	11,1	11,1
	DE	0,8	0,7	0,7	0,7		0,7
Falange V dedo	n	4	26	30	14	88	10,1
	media	8,3	10,4	11,2	12,2	12,2	12,2
	DE	0,3	0,7	1,0	0,8		0,8
Falange distal I dedo	n	7,4	28	25	19	100	
	media	8,3	9,0	9,0	9,8		9,8
	DE	0,9	0,5	0,5	0,5		0,5
Falange distal III dedo	n	13	30	14	14	96	
	media	8,1	8,9	9,0	9,9		9,9
	DE	0,8	0,8	0,8	0,5		0,5
Falange distal V dedo	n	24	28	21	30	100	
	media	8,2	8,9	9,2	7,9		7,9
	DE	0,7	0,8	0,8	0,8		0,8

Todos las diferencias son significativas (P < 0,05), excepto las indicadas en la columna (%). n = número. DE = Desviación estándar.

Tabla XXIV. Comparación entre Tanner II Rus y Ebrí Metacarpofalángico de Estadios de evolución de Maduración Ósea. Estudio de Varianza.Mujeres.

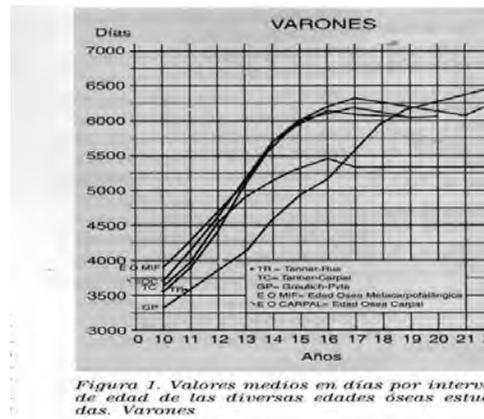
ACTA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA, Vol. 24, N.º 2, 1985

**Tabla I. Análisis de varianza en varones. Comparación de los estadios de evolución de maduración ósea entre Tanner II Rus y Ebrí Metacarpofalángico. D.M.F. (Desviación y Error estándar) por el tipo de mano. Diferencia significativa.**

Elemento/anatomía		TS	FI	F	CS	HI	I	Dist.
Brazo	n		23	26	30	40	4	
	media		29,6	28,9	33,4	34,7		
	D.e		1,8	1,9	2,3	2,4		
Codo	n	1	12	11	10	14		
	media	2,0	10,8	13,9	16,2	16,4		
	D.e	1,2	1,8	1,8	2,0	1,7		
Pulgar metacarpiano	n	27	30	32	32	18	8	
	media	17,1	17,7	17,8	18,7	17,7	17,7	
	D.e	1,4	1,6	1,6	1,7	1,5	1,4	
Yemas metacarpianas	n	37	36	36	37	22	7	
	media	13,6	13,9	13,8	14,4	14	13,2	
	D.e	1,4	1,4	1,4	1,5	1,1	1,0	
Queter metacarpiano	n	43	20	33	23	23	23	D=I
	media	2,0	8,2	10,2	11,8	11,8	11,0	
	D.e	0,7	0,8	1,0	1,2	0,9	0,9	
Falange proximal I dedo	n	48	35	31	34	36	36	D=I
	media	10,6	12,3	13,2	13,4	13,4	13,0	
	D.e	1,2	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	
Falange proximal II dedo	n	17	45	28	25	25	25	D=I
	media	11,0	12,0	12,5	12,5	12,5	12,5	
	D.e	1,0	1,1	1,0	1,0	0,8	0,8	
Falange proximal V dedo	n	17	40	31	15	15	15	D=I
	media	9,2	10,0	10,5	10,9	10,9	10,9	
	D.e	0,7	1,0	1,0	0,8	0,7	0,7	
Falange distal I dedo	n	26	26	26	25	25	25	D=I
	media	20,2	21	21,1	22,6	22,6	22,6	
	D.e	1,2	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	
Falange distal II dedo	n	7	27	11	36	11	29	D=I
	media	10,1	11,4	12,7	13,4	13,4	13,4	
	D.e	1,0	0,9	1,1	1,1	0,7	0,8	
Falange distal V dedo	n	7	19	11	15	15	15	D=I
	media	8,2	7,9	8,2	10,2	10,2	10,2	
	D.e	0,7	1,4	1,0	1,0	0,7	0,7	
Falange distal III dedo	n	7	19	11	15	15	15	D=I
	media	7,0	8,4	9,8	10,2	10,2	10,2	
	D.e	0,7	0,8	0,7	0,8	0,7	0,7	
Falange distal IV dedo	n	7	19	11	15	15	15	D=I
	media	6,8	8,6	9,8	10,2	10,2	10,2	
	D.e	0,7	0,8	0,7	0,8	0,7	0,7	

Por las diferencias, con significación (P < 0,05), excepto los indicados en la columna (Dist.) = Diferencia entre

Gráfica 21. Estudio Comparativo entre Edades Óseas Tanner II Rus, Tanner Carpal, Greulich-Pyle y Ebrí Carpal y Metacarpofalángica. Varones.



Gráfica 22. Estudio Comparativo entre Edades Óseas Tanner II Rus, Tanner Carpal, Greulich-Pyle y Ebrí Carpal y Metacarpofalángica y Discordancias entre las Edad Cronológica y Ósea: Mujeres.

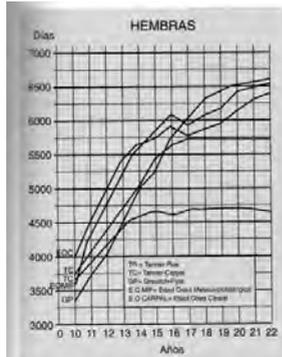


Figura 2. Valores medios en días por intervalos de edad de las diversas edades óseas estudiadas. Hembras

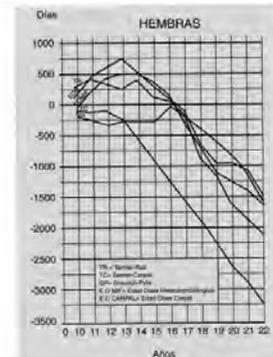


Figura 3. Discordancias en días entre la edad cronológica y las edades óseas estudiadas. Hembras

Tabla XXV. Ecuaciones para obtener la Predicción de Talla Adulta a partir de la Edad Ósea Metacarpofalángica (MIF) Varones.



NO DISPONIBLE

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Tabla XXVI. Ecuaciones para obtener la Predicción de Talla Adulta a partir de la Edad Ósea Metacarpofalángica (MIF) Mujeres.

Edad ósea MIF hembras		
Ecuaciones de multiregresión para predicción de talla adulta		
R=0,926	De 10 hasta 11 años P=0,0001	ES=22,181
Talla adulta=450,8 - (0,032 x edad ósea MIF en días) + (0,944 x talla en mm)		
R=0,907	De 11 hasta 12 años P=0,0001	ES=23,50
Talla adulta=502 - (0,057 x edad ósea MIF en días) + (0,96 x talla en mm)		
R=0,812	De 12 hasta 13 años P=0,0078	ES=34,268
Talla adulta=246,6 - (0,047 x edad ósea MIF en días) + (1,088 x talla en mm)		
R=0,852	De 13 hasta 14 años P=0,0001	ES=36,373
Talla adulta=273,1 - (0,048 x edad ósea MIF en días) + (1,042 x talla en mm)		
R=0,884	De 14 hasta 15 años P=0,0001	ES=33,926
Talla adulta=230,6 - (0,025 x edad ósea MIF en días) + (0,974 x talla en mm)		
R=0,956	De 15 hasta 16 años P=0,0001	ES=21,46
Talla adulta=79,1 - (0,011 x edad ósea MIF en días) + (1,005 x talla en mm)		
R=0,997	De 16 hasta 17 años P=0,0001	ES=5,82
Talla adulta=22,18 - (0,003 x edad ósea MIF en días) + (1,020 x talla en mm)		
R=0,998	De 17 hasta 18 años P=0,0001	ES=3,80
Talla adulta=-0,786 + (0,000016 x edad ósea MIF en días) + (1,006 x talla en mm)		

Tabla XXVII. Errores Absolutos de Predicción de Talla Adulta entre Diferentes Métodos. Niños Suizos Varones y Mujeres.

Errores absolutos en cm de las predicciones de talla adulta en varones suizos por los diferentes métodos expuestos			
Años	(1)	(2)	(3)
10-11	1,4 ± 0,3	2,3 ± 2,2	1,6 ± 1,3
11-12	1,3 ± 0,3	2,5 ± 2,4	1,6 ± 0,8
12-13	1,5 ± 0,3	2,6 ± 2,2	1,8 ± 1,3
13-14	2,4 ± 0,5	3,1 ± 2,6	2,4 ± 1,8
14-15	2,8 ± 0,5	3,1 ± 2,9	2,1 ± 1,3
15-16	2,7 ± 0,4	2,7 ± 1,9	1,5 ± 1,1
16-17	1,4 ± 0,3	2,9 ± 2,3	2,2 ± 1,9
17-18	0,6 ± 0,1	1,4 ± 1,3	0,6 ± 0,4
18-19	0,3 ± 0,1	1,3 ± 0,7	0,2 ± 0,2

(1) Ebrí-metacarpofalángico; (2) Tanner II; (3) Bayley-Pinneau

Errores absolutos en cm de las predicciones de talla adulta en niñas suizas por los diferentes métodos expuestos				
Años	(1)	(2)	(3)	(4)
10-11	1,7 ± 0,3	3 ± 2,2	-	3,4 ± 4,1
11-12	1,7 ± 0,3	2,9 ± 2,5	1,9 ± 0,5	2,1 ± 1,3
12-13	2,5 ± 0,5	3,3 ± 2,6	3,4 ± 1,4	2,5 ± 1,7
13-14	2,7 ± 0,5	3,1 ± 2,2	2,6 ± 2,2	1,9 ± 1,5
14-15	2,4 ± 0,5	3 ± 1,7	2,4 ± 1,7	1,5 ± 1,4
15-16	1,4 ± 0,3	-	2 ± 1,3	0,9 ± 1,1
16-17	0,4 ± 0,1	-	0,4 ± 0,5	0,5 ± 0,3
17-18	0,3	-	-	-

(1) Ebrí-metacarpofalángico; (2) Tanner II niñas premenárquicas; (3) Tanner II niñas posmenárquicas; (4) Bayley-Pinneau

Gráfica 23. Errores Relativos de Predicción de Talla Adulta entre Diferentes Métodos Foráneos y Carpiano-Ebrí. Niños y niñas suizos.

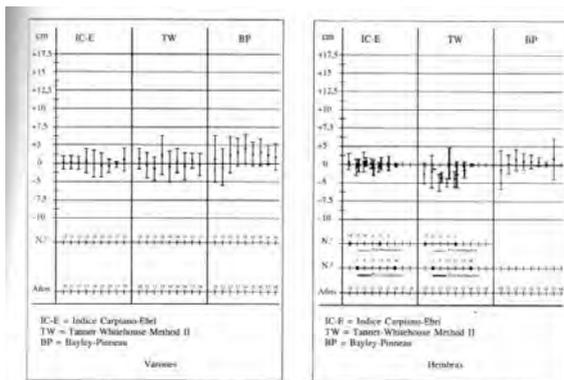


Figura 1. Errores relativos (EE) en cm) de predicción respecto a la talla adulta. Varones.

Figura 2. Errores relativos (EE) en cm) de predicción respecto a la talla adulta. Hembras.

Gráfica 24. Errores Relativos de Predicción de Talla Adulta entre Diferentes Métodos Foráneos y MIF-Ebrí. Niñas Suizas.

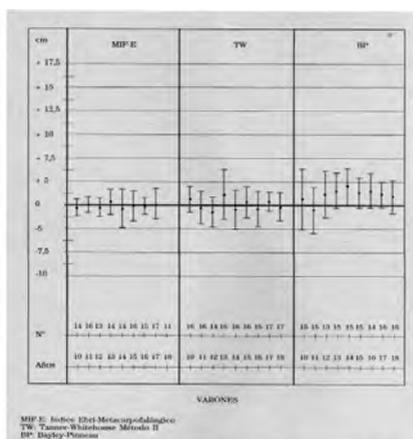


Figura 1. Errores relativos (medias y desviaciones estándar en cm) de las predicciones de talla adulta Varones

## DISCURSO DE INGRESO

Gráfica 25. Errores Relativos de Predicción de Talla Adulta entre Diferentes Métodos Foráneos y MIF-Ebri. Niños Suizos.

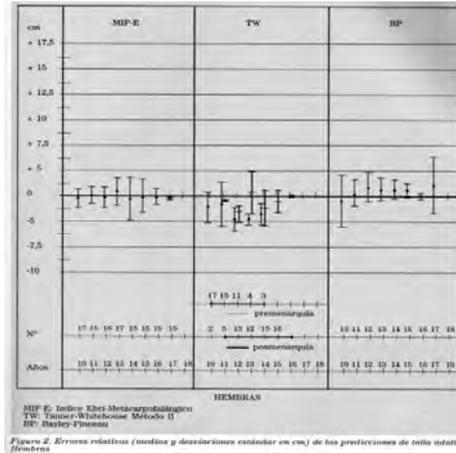


Tabla XXVIII. Conclusiones 1.

### Conclusiones

1º Se encuentran una menor tendencia a sobrestimar o subestimar la predicción de talla adulta, con el método Carpal que por los métodos de Bayley-Pinneay y Tanner.

2º Encontramos, así mismo, unos menores errores absolutos de predicción en el método Carpal. Estos son significativos en los varones en diversos intervalos de edad estudiados respecto a Bayley-Pinneau y en las hembras respecto a Tanner II.

3º Se infiere la necesidad de crear propias ecuaciones españolas para el cálculo de la edad ósea y predicción de talla adulta, a partir de series largas longitudinales de nuestro país.

Tabla XXIX. Conclusiones 2.



## Conclusiones

- Se ha encontrado menos errores de estimación por el método MF.
- Bayley y Pinneau tiende a dar estimaciones más altas sobre todo en varones, mientras que Tanner subestima las predicciones en ambos sexos.
- Se infiere la necesidad de crear ecuaciones españolas para el cálculo de la edad ósea MIF y predicción de talla adulta a partir de series largas longitudinales de nuestro país.

Tabla XXX. 4.º Serie Longitudinal Española “Andrea Prader”. Predicción de la Edad Ósea y de la Talla Adulta.



## Cuarenta años de investigación propia en Maduración Ósea. Presentación de Series Infantiles estudiadas

4.º. Serie longitudinal española “Andrea Prader” para el estudio del carpo y metacarpofalanges: Edad Ósea y Predicción de Talla Adulta.

**Año 2008**

(160 individuos):

73 varones, 1319 radiografías (seis meses a 20 años)

87 mujeres 1563 " " " " " " " "

(Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza)

(Publicaciones en Revistas Nacionales y Extranjeras, desde los años: **2011 a 2015**, incluida Tesis Doctoral de la Dra. Inmaculada Ebrí y Libro Monográfico con Programa informático para cálculo de Edad Ósea y Predicción de Talla Adulta: 13) : 66-78

**MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS.  
(BIBLIOGRAFÍA 66-78).**

En la introducción de esta publicación nos hemos referido a las características generales de la Casuística “Andrea Prader” y al material y metodología empleados. Nos limitaremos ahora sucintamente a referir las diapositivas que presentamos como resumen de esta serie.

La gráfica 26, nos detalla la composición de la casuística por intervalos de edad tanto en varones como en mujeres.

Las gráficas 27 y 28 muestran los esquemas de medida de los máximos diámetros en los huesos de medida, en mm, tanto en varones como en mujeres.

La tabla XXXI, muestra por el Test de Student como los tres índices: IC (carpiano), IMF (metacarpofalángico) e ICMF (Carpometacarpofalángico) difieren significativamente unos de otros según su propia originalidad. Los tres se muestran íntimamente correlacionados con la edad cronológica a  $p < 0,001$ , de tal manera que pueden obtenerse a través de sus rectas de regresión, las edades óseas del niño (varones y mujeres) y cuantificarlas por cada índice (Ver Tabla XXXII).

La tabla XXXIII, nos ofrece las ecuaciones para calcular de forma manual, con una calculadora de bolsillo, los IVOS por cada índice, tanto en varones como en mujeres. En estas fórmulas, puede introducirse la Edad Cronológica (EO) tanto en días como en años. En cualquier caso, los resultados pueden llevarse a la gráfica 30, que muestra la Curva Gaussiana que nos da las equivalencias de la edad ósea: Normalidad, adelanto o retraso, significativo o no.

En las tablas XXXIV y XXXV, se ofrecen las diferencias entre la edad ósea y cronológica en años tanto en varones como en mujeres, distribuidas por grupos de edad de los diferentes métodos estudiados: EOGP (Edad Ósea Greulich y Pyle), EOTWII (Edad Ósea Tanner Whitehouse II), y las Edades Óseas Ebrí: EOIC (Edad Ósea Carpiana), EOIMF (Edad Ósea Metacarpofalángica), EOCIMF (Edad Ósea Carpometacarpofalángica)

La tabla XXXVI, nos resume los ajustes que hay que realizar (correcciones en meses) cuando a un niño español a estudio se le calcula la edad ósea por los métodos de Greulich-Pyle y Tanner WII. Cuando el cálculo de la edad ósea se realiza por cualquiera de nuestros tres índices, no es necesario realizar ajuste alguno. Como puede verse en la tabla, tanto Greulich y Pyle como Tanner sobreestiman en el niño español la edad ósea, por lo que es preciso corregirla en los meses especificados.

La gráfica 31, nos muestra de forma percentilada la talla de los niños de la casuística, tanto en varones como en mujeres.

Las tablas XXXVII, XXXVIII y XXXIX, nos ofrecen las ecuaciones multigrésion para la Predicción de Talla Adulta de forma manual con una calculadora, por grupos de edad tanto en mujeres como en varones, con una variable: IC, IMF, ICMF, EOGP, EOTW2; dos variables: añadiendo la talla de los niños; tres variables: añadiendo a las anteriores la talla media paterna. Hemos simplificado la exposición, presentando únicamente la tabla de una variable en mujeres, dos variables en hombres, y tres variables en mujeres. En la bibliografía (68, 70), ofrecemos las ecuaciones completas Ebrí en los dos sexos; Para Tanner y Greulich-Pyle en (78).

Comparadas todas estas predicciones por el Test de Student no encontramos diferencias significativas de predicción. Lógicamente, y a efectos de ganar en potencia predictiva, es conveniente utilizar en ambos sexos, las ecuaciones multirregresión con tres variables. Ello es lo que se ha hecho con el programa informático que ofrecemos, que como ya apuntábamos en la

Introducción de esta publicación, introduciendo las máximas medidas de los huesos en mm, la talla de los niños en el momento de haberse realizado la radiografía de mano izquierda y la talla de los padres, nos da directamente, no solo la predicción de la talla adulta sino la propia edad ósea. En la gráfica 32, ofrecemos en una ventana de ordenador el ejemplo de la edad ósea y la predicción de talla adulta de una niña tardana.

Las gráficas 33 y 34, presentan las últimas publicaciones en lengua inglesa que hemos realizado en revistas americanas, la primera aplicada al estudio de la maduración ósea en población infantil hasta los cuatro años, a efectos de calcular la edad ósea con más precisión al ajustar las ecuaciones de cálculo más específicamente a estas edades. La segunda publicación realiza un estudio resumen de estos 40 años de investigación del autor principal de este trabajo en el tema de la Maduración Ósea y Predicción de Talla Adulta.

En la tabla XL se presenta la publicación de un libro monográfico sobre Maduración Ósea y Predicción de Talla Adulta. Se exponen en el siete puntos de abordaje de este tema que consideramos de gran interés para la salud general del niño. Este libro puede solicitarse de forma gratuita a los autores por email, o descargarse en la Web del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza o en el Portal de Investigación “ResearchGate:

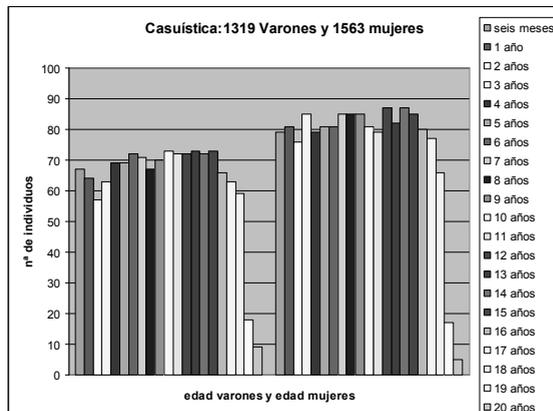
[https://www.researchgate.net/institution/Hospital\\_Universitario\\_Miguel\\_Servet/members](https://www.researchgate.net/institution/Hospital_Universitario_Miguel_Servet/members)

La tabla XLI, muestra el agradecimiento del autor a los doctores que han facilitado su labor investigadora a lo largo de cuarenta años.

Gráfica 26. Histograma de Distribución de la Casuística “Andrea Prader”.



**Histograma ambos sexos de distribución de la casuística**





Gráfica 29. Medidas radiográficas de los Huesos carpianos y Metacarpofalángicos en mm en radiografía anteroposterior de mano izquierda, realizadas en el Visor de Intranet.



Tabla XXXI. Estudio de Diferencias entre Nuestros Índices: IC, IMF, ICMF.



**“T” de Student entre las medias de los índices.**

SERIE GLOBAL

**P<0,001**

ÍNDICES en mm.

**VARONES**

	DIF	t	p
IC-IMF	2,49	35,22	.0000
IC-ICMF	1,75	38,63	.0000
IMF-ICMF	-0,73	-28,47	.0000

**MUJERES**

	DIF	t	p
IC-IMF	2,41	42,49	.0000
IC-ICMF	1,69	46,47	.0000
IMF-ICMF	-0,71	-34,46	.0000

Tabla XXXII. Ecuaciones de Predicción de la Edad Ósea por Nuestros Índices: Carpiano (IC), Metacarpofalángico (IMF) e (ICMF).

**Ecuaciones de Predicción de Edad Ósea en función de los Índices: IC, IMF, ICMF. Coeficientes de correlación y significatividad. Ecuaciones de la recta de regresión. Serie Global.**

SERIE GLOBAL.  $Y=a+bx$ ,  
 Y=EDAD OSEA en años.  
 X=ÍNDICES: IC, IMF, ICMF en mm.  
**P<0.001**  
 N°= nº individuos  
 r= coeficientes correlación

**VARONES**

X	y	N°	a	b	r2	r
IC	"	1306	0,67	0,718	0,93	0,96
IMF	"	1305	-0,504	1,029	0,92	0,96
ICMF	"	1305	-0,03	0,909	0,94	0,97

**MUJERES**

X	y	N°	a	b	r2	r
IC	"	1557	-0,548	0,807	0,9	0,95
IMF	"	1556	-1,869	1,149	0,88	0,93
ICMF	"	1556	-1,345	1,018	0,9	0,94

Tabla XXXIII. Ecuaciones finales para obtener el IVO a partir de Cada Índice y Edad Cronológica.

**Ecuaciones finales para el cálculo de IVOS a partir de cada índice y edad cronológica.**

**ECUACIONES :  
RESULTADOS (para EC en años)**

**NIÑOS ( VARONES)**

IVOIC = 62,3 + 13,2 X IC - 18,4 x EC  
 IVOIMF = 41,3 + 17,8 X IMF - 17,3x EC  
 IVOICMF = 49,4 + 17,5 X ICMF - 19,3 x EC

**NIÑAS ( MUJERES)**

IVOIC = 41,7 + 12,2 x IC - 15,1. EC  
 IVOIMF = 24,8 + 15,5 x IMF - 13,5 x EC  
 IVOICMF = 30 + 15,2 x ICMF -14,9xEC

**ECUACIONES:  
RESULTADOS (para EC en días)**

**NIÑOS ( VARONES)**

IVOIC = 62,3 + 13,2 x IC - 0,05 x Ec  
 IVOIMF = 41,3 + 17,8 x IMF - 0,04 x Ec  
 IVOICMF = 49,4 + 17,5 x ICMF - 0,05 x Ec

**NIÑAS ( MUJERES)**

IVOIC = 41,7 + 12,2 x IC - 0,04 x Ec  
 IVOIMF = 24,8 + 15,5 x IMF - 0,03 x Ec  
 IVOICMF = 30 + 15,2 x ICMF - 0,04 x Ec

Gráfica 30. Curva Gausiana de Equivalencias de IVO respecto a la Edad Ósea.



**Equivalencias de IVO respecto a la edad ósea**

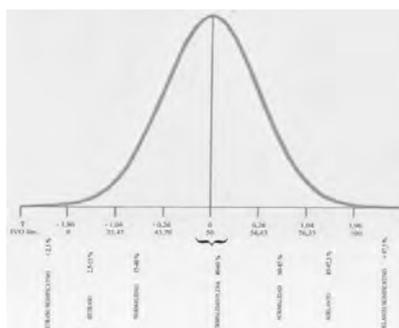


Tabla XXXIV. Diferencias entre la Edad Cronológica y Edad Ósea, por grupos de edad, de las diferentes edades óseas entre sí. Varones.

**Diferencias entre la Edad Cronológica y Edad Ósea distribuidas por grupos de edad de las diferentes Edades Óseas entre sí (años)**

VARONES									
Valores absolutos									
EDAD	VALORES ABSOLUTOS					SECUENCIAS			
	EOGP	EOTW2	EOIC	EOIMF	EOICMF				
0,5	0,16	0	0,79	-0,04	-0,1	IMF	ICMF	GP	IC
1	0,1	0	0,63	-0,74	-0,33	GP	ICMF	IC	IMF
2	-0,12	0	0,35	-0,54	-0,15	GP	ICMF	IC	IMF
3	-0,08	0	0,08	0,39	0,14	IC	GP	ICMF	IMF
4	-0,04	0	-0,25	0,82	0,18	GP	ICMF	IC	IMF
5	0	-0,59	-0,38	1,07	0,24	GP	IC	TW2	IMF
6	-0,07	-0,52	-0,39	0,99	0,22	GP	ICMF	IC	TW2
7	-0,05	-0,51	-0,19	0,91	0,32	GP	IC	ICMF	TW2
8	0	-0,22	0,07	0,82	0,42	GP	IC	TW2	ICMF
9	-0,02	0,07	0,25	0,73	0,48	GP	TW2	IC	ICMF
10	0,43	0,51	0,35	0,57	0,45	IC	GP	ICMF	TW2
11	0,39	0,48	0,45	0,44	0,46	GP	IMF	IC	ICMF
12	0,51	1,04	0,7	0,47	0,63	IMF	GP	ICMF	IC
13	0,17	0,92	0,67	0,22	0,51	GP	IMF	ICMF	IC
14	0,13	1,04	0,61	0,14	0,44	IMF	GP	ICMF	IC
15	0,18	1,28	0,3	-0,08	0,17	IMF	GP	ICMF	IC
16	0,34	1,45	-0,23	-0,62	-0,34	IC	ICMF	GP	IMF
17	0,45	0,8	-1,04	-1,44	-1,16	GP	TW2	IC	ICMF
18	0,13	0,05	-1,91	-2,27	-2,01	TW2	GP	IC	ICMF
19	-0,44	-0,84	-2,62	-2,92	-2,71	GP	TW2	IC	ICMF
20	-1,28	-1,95	-3,88	-4,14	-3,97	GP	TW2	IC	ICMF
MEDIA	0,05	0,18	-0,27	-0,26	-0,18	GP	ICMF	TW2	IMF

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Tabla XXXV. Diferencias entre la Edad Cronológica y Edad Ósea, por grupos de edad, de las diferentes edades óseas entre sí (años). Mujeres.

**Diferencias entre la Edad Cronológica y Edad Ósea distribuidas por grupos de edad de las diferentes Edades Óseas entre sí (años)**

MUJERES										
Valores absolutos										
EDAD	EOGP	EOTW2	EOIC	EOIMF	EOICMF	SECUENCIAS				
						GP	IC	IMF	ICMF	ICMF
0,5	0,07	0	-0,34	-2,3	-1,36	GP	IC	IMF	ICMF	
1	0,17	0	-0,33	-0,16	-0,87	GP	IMF	IC	ICMF	
2	0,07	0	-0,3	0,39	-0,06	ICMF	GP	IC	IMF	
3	-0,02	0	-0,29	1,14	0,29	GP	IC	ICMF	IMF	
4	0,01	0,24	-0,23	1,29	0,43	GP	IC	ICMF	IMF	
5	0,16	-0,42	0,16	1,24	0,68	GP	IC	TW2	ICMF	IMF
6	0,03	-0,08	0,48	1,25	0,85	GP	TW2	IC	ICMF	IMF
7	0,18	0,32	0,95	1,44	1,18	GP	TW2	IC	ICMF	IMF
8	0,18	0,18	1,14	1,37	1,23	GP	TW2	IC	ICMF	IMF
9	0,23	0,62	1,28	1,23	1,28	GP	TW2	IMF	IC	ICMF
10	0,35	0,95	1,57	1,23	1,43	GP	TW2	IMF	ICMF	ICMF
11	-0,25	1,22	1,65	1,13	1,39	GP	IMF	TW2	ICMF	ICMF
12	0,48	1,34	1,37	0,92	1,19	GP	IMF	ICMF	TW2	ICMF
13	-0,57	1,3	0,89	0,49	0,73	IMF	GP	ICMF	IC	TW2
14	0,86	1,63	0,38	0,04	0,26	IMF	ICMF	IC	GP	TW2
15	0,71	0,95	-0,61	-0,89	-0,7	IC	ICMF	GP	IMF	TW2
16	0,49	0,01	-1,53	-1,77	-1,59	TW2	GP	IC	ICMF	IMF
17	0,16	-0,98	-2,42	-2,63	-2,47	GP	TW2	IC	ICMF	IMF
18	-0,33	-1,88	-3,46	-3,6	-3,46	GP	TW2	IC	ICMF	IMF
19	-1,21	-3,03	-4,69	-4,87	-4,74	GP	TW2	IC	ICMF	IMF
20	-2,04	-4,04	-6,12	-6,18	-6,14	GP	TW2	IC	ICMF	IMF
MEDIA	0,01	-0,15	-0,5	-0,43	-0,55	GP	TW2	IMF	IC	ICMF

Tabla XXXVI. Ajustes de cálculo de Edad Ósea para Métodos Foráneos respecto al Niño Aragonés.

### AJUSTES CALCULO DE EDAD OSEA PARA ESTUDIOS HECHOS POR METODOS FORANEOS.

- **CALCULO EDAD OSEA DE NIÑO ARAGONES POR METODO GREULICH Y PYLE:** a favor de Greulich y Pyle respecto a nuestras edades óseas:  
**VARONES:** 4,2 meses sobre EOIC; 3,8 meses respecto a EOICMF; 5,2 meses respecto a EOIMF. (Promedio sobre nuestras tres edades de 4,4 meses o 0,36 años)  
**MUJERES:** 5 meses respecto a EOIC; 4,5 meses respecto a EOICMF, 4,6 meses respecto a EOIMF (Promedio de 4,7 meses o 0,39 años)
- **CALCULO EDAD OSEA DE NIÑO ARAGONES POR METODO TW2:** a favor de Tanner respecto a nuestras edades óseas:  
**VARONES:** 3,1 meses respecto a EOIC y EOICMF; 4,7 meses respecto a EOIMF (promedio de 3,6 meses o 0,3 años)  
**MUJERES:** 1,8 meses respecto a EOIC; 1,4 respecto a EOIMF; 2,8 meses respecto a EOICMF (promedio de 2 meses ó 0,16 años)
- **ESTIMAMOS DEBEN MEDIRSE LAS EDADES OSEAS DE NUESTROS NIÑOS ARAGONESES POR NUESTRA METODICA YA QUE NO ES NECESARIO REALIZAR NINGUN AJUSTE.**

Gráfica 31. Percentiles de Talla de la Casuística. Varones y Mujeres.

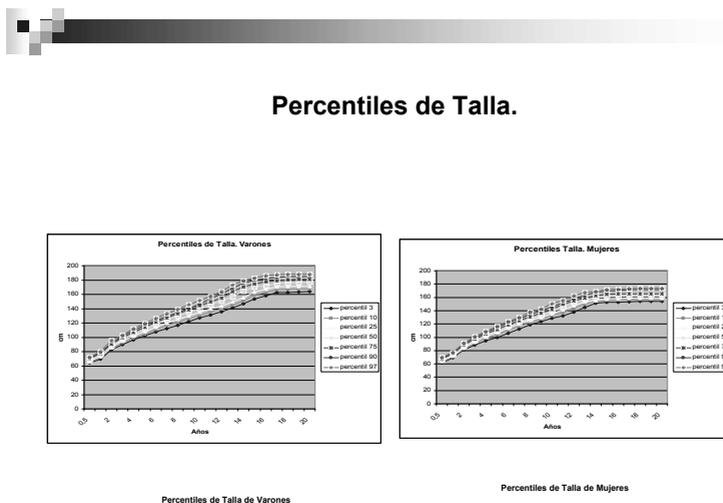


Tabla XXXVII. Ecuaciones de Predicción de Talla Adulta a partir de una variable: IC, IMF, ICMF, EOGP, EOTW2, por grupos de edad. Mujeres.

**Ecuaciones de Predicción de Talla Adulta a partir de una variable: IC, IMF, ICMF o EOGP, EOTW2, por grupos de edad. Mujeres.**

G	X	Nº	a	b	r	P
4	EOGP	79	152,61	2,49	0,25	P<0,05
4	EOTW2	1				
4	IC	79	157,01	1,05	0,24	P<0,05
4	IMF	79	145	2,82	0,33	P<0,01
4	ICMF	79	151,38	1,98	0,31	P<0,01
5	EOGP	78	157,43	1,03	0,13	
5	EOTW2	76	155,75	1,49	0,99	P<0,001
5	IC	81	155,67	0,98	0,25	P<0,05
5	IMF	81	140,38	3,16	0,41	P<0,001
5	ICMF	81	149,62	1,88	0,33	P<0,01
6	EOGP	81	155,97	1,08	0,2	P<0,1
6	EOTW2	81	158,05	0,74	0,15	
6	IC	80	154,11	0,95	0,26	P<0,05
6	IMF	80	145,26	2,16	0,32	P<0,01
6	ICMF	80	148,63	1,71	0,31	P<0,01
7	EOGP	84	154,99	1,11	0,2	P<0,1
7	EOTW2	74	160,7	0,28	0,05	
7	IC	85	153,01	0,94	0,23	P<0,05
7	IMF	85	144,73	2,03	0,28	P<0,01
7	ICMF	85	147,79	1,62	0,27	P<0,02
8	EOGP	84	158,89	0,47	0,06	
8	EOTW2	76	157,51	0,6	0,12	
8	IC	85	152,88	0,82	0,2	P<0,1
8	IMF	85	146,93	1,61	0,24	P<0,05
8	ICMF	85	147,53	1,46	0,25	P<0,05

Tabla XXXVIII. Ecuaciones de Predicción de Talla Adulta a partir de dos variables: IC, IMF, ICMF, EOGP, EOTW2 y talla de los niños por grupos de edad. Varones.

**Ecuaciones de Predicción de Talla Adulta a partir de dos variables: IC, IMF, ICMF o EOGP, EOTW2, y talla de los niños, por grupos de edad. Varones.**

CORRELACIONES MÚLTIPLES POR GRUPOS DE EDADES:  
 $y = a + b1x1 + b2x2$

G = Grupos de Edad  
 y = talla adulta  
 x1 = índices  
 X2 = talla a la edad  
 N = nº individuos  
 P = significatividad

INDICES	Nº	a	b1x1	b2x2	P
4 EOGP	69	30,76	-0,38	1,4	P<0,001
4 EOTW2	0				P<0,001
4 IC	68	29,33	-0,26	1,4 1	P<0,001
4 IMF	68	28,94	-0,42	1,43	P<0,001
4 ICMF	68	28,21	-0,46	1,43	P<0,001
5 EOGP	69	38,99	-0,36	1,25	P<0,001
5 EOT W2	69	42,93	-0,69	1,22	P<0,001
5 IC	69	40,45	0,02	1,22	P<0,001
5 IMF	69	38,46	-0,44	1,26	P<0,001
5 ICMF	69	39,34	-0,14	1,24	P<0,001
6 EOGP	71	40,41	-0,42	1,17	P<0,001
EOTW2	58	40,06	-0,65	1,19	P<0,001
6 IC	72	37,33	-0,35	1,2	P<0,001
6 IMF	72	37,67	-1,01	1,24	P<0,001
6 ICMF	72	36,68	-0,63	1,22	P<0,001
7 EOGP	71	47,03	-0,61	1,08	P<0,001
7 EOTW2	60	44,06	-0,62	1,1	P<0,001
7 IC	71	42,42	-0,3	1,1	P<0,001
7 IMF	71	42,8	-0,97	1,14	P<0,001
7 ICMF	71	42,8	-0,49	1,11	P<0,001
8 EOGP	67	36,63	-0,53	1,11	P<0,001
8 EOTW2	63	40,74	-0,42	1,07	P<0,001
8 IC	66	38,45	-0,27	1,09	P<0,001
8 IMF	66	40,94	-0,33	1,07	P<0,001
8 ICMF	66	39,08	-0,4	1,09	P<0,001

Tabla XXXIX. Ecuaciones de Predicción de Talla Adulta a partir de tres variables: IC, IMF, ICMF, EOGP, EOTW2; talla de los niños y talla media paterna, por grupos de edad. Mujeres.

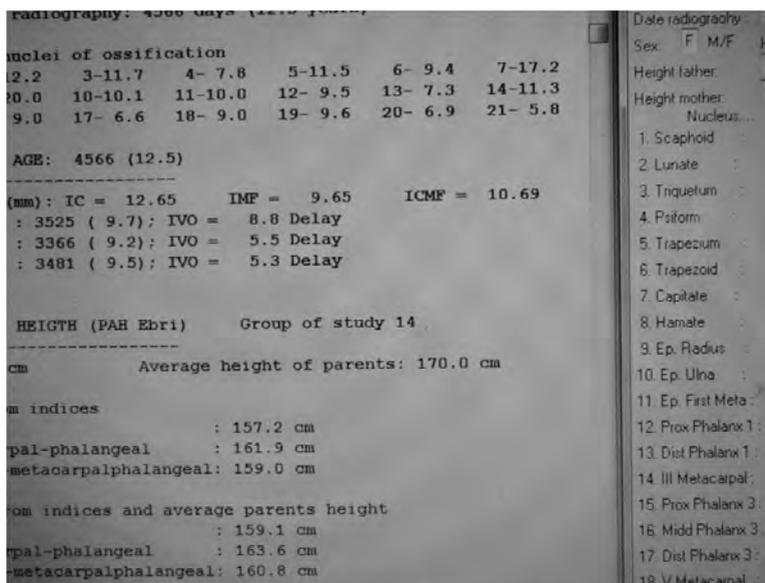
**Ecuaciones de Predicción de Talla Adulta a partir de tres variables: IC, IMF, ICMF o EOGP, EOTW2; talla de los niños y talla media paterna, por grupos de edad. Mujeres.**

CORRELACIONES MÚLTIPLES POR GRUPOS DE EDADES:  
 $y = a + b1x1 + b2x2 + b3x3$

G = Grupos de Edad  
 y = talla adulta  
 x1 = índices  
 X2 = talla a la edad  
 X3 = talla media paterna  
 N = nº individuos  
 P = significatividad

INDICES	Nº	a	b1x1	b2x2	b3x3	P
12 EOGP	86	41,65	-3,28	0,82	0,22	P<0,001
12 EOTW2	79	50,13	-3,16	0,81	0,19	P<0,001
12 IC	87	31,61	-0,69	0,58	0,32	P<0,001
12 IMF	87	33,3	-1,65	0,65	0,31	P<0,001
12 ICMF	87	32,62	-1,19	0,62	0,32	P<0,001
13 EOGP	81	35,3	-3,05	1	0,07	P<0,001
13 EOTW2	80	37,73	-2,66	0,98	0,05	P<0,001
13 IC	82	6,81	-0,25	0,81	0,2	P<0,001
13 IMF	82	9,57	-1,76	0,92	0,19	P<0,001
13 ICMF	82	7,5	-0,79	0,85	0,2	P<0,001
14 EOGP	87	18,05	-1,48	1,02	0,01	P<0,001
14 EOTW2	86	28,31	-1,78	1	0	P<0,001
14 IC	87	-7,26	-0,02	1,04	0,01	P<0,001
14 IMF	87	-3,1	-0,81	1,09	0,01	P<0,001
14 ICMF	87	-6	-0,32	1,06	0,1	P<0,001
15 EOGP	85	15,33	-0,84	1,01	-0,01	P<0,001
15 EOTW2	85	25,63	-1,71	1,04	-0,02	P<0,001
15 IC	85	-2,82	0,11	1,04	-0,02	P<0,001
15 IMF	85	0,83	-0,4	1,07	-0,03	P<0,001
15 ICMF	85	-2,1	0	1,05	-0,02	P<0,001

Gráfica 32. Ventana de Ordenador (Programa Informático) donde se observa el Diagnóstico Osificativo (Edad Ósea) y la Predicción de Talla Adulta de una niña tardana, a través de los tres índices: IC, IMF, ICMF.



Gráfica 33. Últimos trabajos sobre Maduración Ósea publicados en lengua inglesa: Revista Americana "Curcus" (2013).



NO DISPONIBLE

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Gráfica 34. Últimos trabajos sobre Maduración Ósea publicados en lengua inglesa: Revista Americana “Pediatrics Therapeutics” (2015).



NO DISPONIBLE

Gráfica 35. Cinco Publicaciones más notorias en Revistas de Impacto.



B. Ebrí Torné and I. Ebrí Verde (2012). Índices numéricos Ebrí - metacarpofalángico y carpiano para el cálculo de la edad ósea y predicción de talla adulta. *Anales de Pediatría*, 76 (4): 199 - 213.

B. Ebrí Torné and I. Ebrí Verde (2012). Nuevo índice de valoración ósea Ebrí Carpo -metacarpo - falángico y de predicción de talla adulta. *Pediatría integral*, XVI (10): 822. e1 - 822. e9.

B. Ebrí Torné and I. Ebrí Verde (2012) Estudio comparativo entre las edades óseas Greulich- Pyle, Tanner-W2 y Ebrí y entre predicciones de talla adulta. *Pediatr Integral*, XVI (9): 741. e1-741. e7

B. Ebrí Torné and I. Ebrí Verde (2013) Biometric Method for the Ossification Evaluation of and Phalanxes in Spanish Longitudinal Series. *Cureus*, 5(12): e151.

B. Ebrí Torné and I. Ebrí Verde I (2015) Studies in Spanish Children to calculate Bone Age and Predict Adult Height: Forty Years of Own Investigation. *Pediat Therapeut*, 5:227. doi:10.4172/2161-0665.1000227

Tabla XL. Libro Monográfico sobre Maduración Ósea y Predicción de Talla Adulta. Editorial INO. Zaragoza 2015.

Publicado Libro Monográfico sobre Maduración Ósea y Predicción Talla Adulta

Dres. Bernardo Ebrí Torné e Inmaculada Ebrí Verde.

Editorial INO. Depósito Legal: Z-384-2015. ISBN 978-84-937187-9-4

Puede descargarse online, de forma libre, en el Portal de Investigación "ResearchGate:

[https://www.researchgate.net/institution/Hospital\\_Universitario\\_Miguel\\_Serret/members](https://www.researchgate.net/institution/Hospital_Universitario_Miguel_Serret/members)

o en la Web del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza: [www.comz.org](http://www.comz.org) link-banner:

Maduración ósea/Bone maturation

El programa informático para predicción de la edad ósea y talla adulta puede descargarse de la web del Ilustre

Colegio de Médicos de Zaragoza: [www.comz.org](http://www.comz.org) link-banner: Maduración ósea/Bone maturation

SINOPSIS BREVE:

- 1º Aportar una **METODICA NUMERICA PROPIA DE CALCULO DE EDAD OSEA**, que minimice al máximo las discordancias, asincronías, valoraciones subjetivas, saltos importantes de puntuación de los métodos principales existentes Greulich y Pyle y Tanner-Whitehouse
- 2º Establecer un **ESTUDIO COMPARATIVO** de nuestros índices con los métodos de GP y TW2
- 3º Aportar una **SISTEMATICA PREDICTIVA PROPIA** (ecuaciones multiregresión) de talla adulta
- 4º Aportar un **PROGRAMA ESTADISTICO** de fácil manejo al servicio del médico práctico: IVO (Índice de Valoración Osificativo) y PTA (Predicción de Talla Adulta).
- 5º Analizar un **SUBGRUPO POBLACION** de la casuística general cuyas edades óseas no difieran respecto a la cronológica en +/- un año.
- 6º Aportar un **ESTUDIO ESTADISTICO GENERAL** de todos los parámetros somatométricos y radiológicos analizados de los niños estudiados.
- 7º Detallar la **CRONOLOGIA DE APARICION** de los núcleos de osificación y sus **VARIACIONES MORFOLOGICAS** o posibles **HUESOS ACCESORIOS**.

Tabla XLI. Agradecimientos a los doctores que a lo largo de estos cuarenta años de investigación han facilitado la labor del autor.

Agradecimientos (en estos cuarenta años)

**Doctores:**

Adán Pérez Manuel  
Adler John R  
Altarriba Farrán Juan  
Bueno Sánchez Manuel  
Bueno Lozano Gloria  
Carmen Campos Calleja  
Ebrí Verde Inmaculada  
Ebrí Martínez José Ricardo  
Ferrández Longás Ángel  
Gómez Beltrán José Manuel  
González Pérez-Yarza Eduardo  
Hidalgo Vicario María Inés  
Jiménez González Luis  
Largo Remo  
Molinari Luciano  
Prader Andrea  
Rauktis Robert  
Ruiz- Echarrí Zalaya Manuel  
Ros Mendoza Luis Humberto  
Ros Lavín Luis  
Rueda Caballero Carmen  
Sarria Chueca Antonio  
Solsona Motre! Fernando  
Villa Elizaga Ignacio

*Gracias por su atención.*



**DISCUSIÓN.**

Tanto el crecimiento como la maduración ósea son fenómenos biológicos a través de los cuales los seres vivos incrementan su masa adquiriendo progresivamente una maduración morfológica y funcional. La maduración ósea se manifiesta en forma de núcleos de osificación endocranal y de fusión de las epífisis, desapareciendo los cartílagos de conjunción.

La evaluación del crecimiento de un individuo y la determinación de los periodos de intenso crecimiento que ocurren durante la maduración, proveen información clínica diagnóstica interdisciplinar muy importante, especialmente para el endocrinólogo y pediatra en general, para el control del crecimiento del niño y tras tratamientos. Así lo atestiguan: García Almansa et al, 1969 (83), Palacios et al, 1972 (84), Ferrer y Sarriá, 1974 (85), Ferrández Longás, 1981 (86), Hernández, 1982 (87); así como otros especialistas para la planificación de tratamientos ortodóncicos quirúrgicos, ortopédicos y procedimientos de retención: Green L.1961 (88), Oestreich A.1997 (89), Tavano O, 1997 (90), Simoes B et al, 2000 (91), Baccetti et al, 2005 (92), Tineo et al, 2006 (93), Malavé Y et al, 2007 (94).

Es de interés el cálculo de la edad ósea no solo para el pediatra y endocrinólogo, sino en Medicina del Deporte, a fin de evitar influencias negativas del entrenamiento intensivo y de los requerimientos de los deportes de alta performance sobre el crecimiento y la madurez de los jóvenes deportistas, así como sobre su maduración ósea: Ebrí Torné, 1988 (28), Peña et al, 1982 (95), Eiben et al, 1986 (96), Osterback et al 1986 (97), Brooks-Gunn et al, 1988 (98), Theintz et al, 1989 (99), Bernadot et al 1991 (100), Salazar-Lioggi dice et al, 2006 (101); así como con fines forenses, tales como cuando se está en presencia de restos humanos muy deteriorados, particularmente que se presume pertenezcan a niños o a individuos jóvenes.

El examen del esqueleto de la mano es útil también para calcular la edad de los sujetos vivos con fines forenses: Espina de Ferreira et al, 2005 (102), así como indirectamente para los propios padres que quieren saber la talla futura de sus hijos: Ferrández Longás, 1975 (103), Sobradillo B, 1979 (104).

La edad cronológica que rutinariamente se ha utilizado para evaluar el nivel de desarrollo y maduración del paciente, no siempre es un indicador confiable, y es por lo que en casos de dudas, se indica la radiografía de la mano y muñeca izquierdas para obtener la edad ósea, que es el mejor parámetro de desarrollo global del crecimiento. La maduración ósea sigue siendo hoy día, el único indicador global de desarrollo biológico con que contamos en la especie humana: Martí Henneberg, 1975 (79).

La edad ósea expresa el proceso madurativo del ser humano, y este proceso queda especialmente reflejado en la dinámica evolutiva de los huesecillos de la mano. Por todo ello, y según la opinión de la mayoría de autores citados: García Almansa; Palacios, Ferrer y Sarriá, Hernández, Ferrández Longás, Ebrí Torné, recomiendan que es imprescindible que cada país disponga de sus propios estándares antropométricos; y que continúa siendo necesaria la validación de otros métodos de estimación de la edad ósea, así como la búsqueda de técnicas alternativas que incrementen la precisión en el cálculo de la edad ósea, creando estándares nuevos, especialmente en series longitudinales: Tineo et al, 2006 (93). A este respecto algunos autores, actualmente, combinan diversos métodos y regiones anatómicas, como la edad dental combinada con la ósea, Espina de Ferreira et al: 2007 (102).

Recordemos una vez más que la valoración de la edad ósea se utiliza frecuentemente en patología endocrinológica, de la nutrición y del crecimiento, además de servir de base para los

modernos métodos de predicción de talla adulta, pudiéndose comprobar además, la respuesta al tratamiento de aquellas patologías que pueden acelerarla o entretecerla.

Hemos considerado de interés general, efectuar un breve repaso histórico hasta llegar a los métodos de Greulich-Pyle y Tanner, así como citar otros métodos menos utilizados para el cálculo de la edad ósea desarrollados en otras regiones anatómicas distintas a la mano. Introducimos en este repaso nuestra aportación desarrollada sobre las regiones de la mano y del pie. Posteriormente, haremos un breve comentario sobre los métodos de predicción de talla adulta basados en la edad ósea.

El interés por la maduración ósea se remonta a finales del siglo pasado, en la era prerroentgeniana, cuando Sappey en 1874 (105) Hartman en 1877 (106) y Cruvelhier en 1983 (107) investigan sobre el cadáver por procedimientos de cortes seriados transversales, estudiando los núcleos de osificación. Desde el advenimiento de la era roentgeniana en 1895, las investigaciones se llevan a cabo valiéndose de la radiografía. Así Pryor en 1907 (108) y 1923 (109) propuso tres postulados que investigaciones posteriores no lo desmentirían: la secuencia de la aparición de los núcleos es un carácter hereditario, el ritmo de aparición de los centros de osificación es más rápido en el sexo femenino, y la osificación es simétrica bilateralmente. Al mismo tiempo, anatomistas y radiólogos, coincidieron en que el número de puntos de osificación, que aparecen paulatinamente en las radiografías, puede ser un índice de desarrollo biológico.

El gran paso en el estudio de la osteogénesis lo realiza Tood en 1937 (110) cuando emprende la descripción de cada uno de los núcleos de la mano y de la muñeca desde su aparición hasta su estado adulto. Emplea para ello una serie de radiografías de niños sanos de Cleveland (EE. UU.). Observa este autor que existen unas imágenes radiográficas que aparecen siempre en la evolución de un mismo núcleo. Son imágenes universales para aquel núcleo que Tood describe, dibuja y estandariza, llamándolas determinadores de madurez, y que Greulich y Pyle y sus discípulos, llaman indicadores de madurez y las señalan en su atlas en 1959 (80).

Para solventar las dificultades descritas en el método de Greulich y Pyle, especialmente las asincronías, se crearon los métodos numéricos. Estos ofrecen la ventaja respecto a los morfológicos de una mayor exactitud, con lo que reducen gran parte de la subjetividad del observador cuando utiliza el atlas. Los atlas utilizan como unidad de medida la edad cronológica, lo que presupone que la maduración ósea tiene un ritmo propio que se acelera en determinadas edades, como en la pubertad, no siendo igual durante todos los años de la maduración, Andersen, 1971 (111).

Tanner et al, en 1959, publican una variante de la gran aportación del Atlas de Cleveland, de la mano y de la muñeca (112). El método TW fue modificado desde su creación en 1959, con la publicación de tres versiones, en las cuales se ha intentado aumentar su precisión: Malina R, 1981(113). La última de estas revisiones fue realizada en el año 2001, utilizando una muestra de origen norteamericano para estandarizar el sistema RUS, y fue denominada TW3.

Tanner, Whitehouse y Hely en 1959, vuelven a emprender la descripción de los índices de maduración para la mano y muñeca. Eliminan los 2º y 4º dedos, pisiforme y sesamoideos y llegan a describir la evolución madurativa de 20 huesos: 7 en el carpo y 13 epífisis de los huesos cortos de la mano y del cúbito y radio. Su gran innovación consiste en introducir los métodos numéricos, constatando que el análisis de una radiografía debe de hacerse núcleo por núcleo. El observador ante la radiografía problema, buscará como en el método de Greulich y Pyle, el estado de maduración que más se asemeje a la descripción modelo, pero una vez designado el índice de maduración le dará un valor numérico, y el análisis de la radiografía quedará expresado por la sucesión de veinte valores numéricos, cuya suma define el nivel madurativo del individuo. La

escala va de 1 a 1000 puntos, dibujando luego curvas de maduración ósea que se asemejan a las de la talla. Luego, mediante tablas basadas en la población inglesa en que fueron realizadas, transforman estos métodos numéricos en la edad ósea. En 1962, publican por vez primera su sistema completo, que se conoce como las siglas TWI. Así establecieron que la osificación comienza en el semilunar en el momento del 13% de la madurez general, que la fusión de las epífisis distales del pulgar se verifica en el 88% de la madurez (114).

Este método fue criticado por Andersen, 1971(111) ya que en los últimos estadios del carpo hay grandes saltos de puntuación, por lo que un estadio de diferencia puede suponer una dificultad manifiesta para reconocerlo, debido a la superposición de los núcleos y a la no estricta universalidad de algunos de los índices descritos, pudiendo suponer diferencias de dos años. Por otra parte, los huesos del carpo, al carecer de cartílago de crecimiento, hacen que Tanner et al, en 1972 (115) modifiquen algunos aspectos de su método TWI y publiquen su método TWII. Se otorga una puntuación para cada centro de osificación del carpo, epífisis distales del cúbito y radio y de los dedos (falanges y metacarpianos) 1º, 3º y 5º, suponiendo un total de 20 huesos. En este método elaboran escalas por separado para los siete núcleos del carpo, y los trece núcleos restantes de los huesos cortos y largos (se eliminan los centros de osificación del 2º y 4º dedos, el pisiforme y los sesamoideos). A esta escala se la conoce como Rus(Radius, ulna, short bones).

Se utilizan además escalas diferentes para ambos sexos, ya que aunque todos los núcleos maduran antes en las mujeres que en los varones, no todos lo hacen con la misma precocidad; también suprimen el último estadio en los núcleos de radio, cúbito, grande, piramidal, semilunar, escafoides, trapecoide.

La diferencia entre el score del carpo y del Rus, aumenta con la edad en los niños a los 13 y en las niñas a los 11, el 97 del percentil del score Carpal ha alcanzado la maduración, lo que no ocurre en el caso del Rus. La escala que tiene mayor utilidad biológica es la de TW2 Rus ya que su fiabilidad es superior a la TW2 Carpal o incluso a la TW2 de 20 huesos, y se correlaciona mejor con los cambios puberales y tiene un mayor valor predictivo de la talla adulta, empleándose en consecuencia, en su método de predicción de la talla adulta. Posiblemente las diferencias entre las puntuaciones RUS y la de los huesos del carpo puedan reflejar diferencias hormonales, Wenzel et al, 1982 (116). La cotación numérica de cada estudio, permite obtener unas curvas sigmoideas semejantes a las curvas de talla y a la curva que en su día obtuvo Acheson, aplicando su escala original a la cadera y pelvis. De esta forma se puede asignar a una radiografía problema el percentil correspondiente a la edad cronológica o, si se prefiere, dar los resultados en términos de edad ósea, observándose la edad cuyo percentil 50 coincide con la puntuación que se ha obtenido en la valoración de la radiografía. Este método comienza a ser útil a partir de una edad de un año y medio en los niños, y de un año en las niñas.

En la aplicación del método TW, se han señalado diferencias en el patrón de maduración ósea de la población utilizada para su elaboración y la población en estudio: Haavikko K et al, 1973 (117), Kumi Ashizawa, 1970 (118), comparan el método de Tanner-Whitehouse aplicado a niños japoneses, encontrando que los muchachos, a la edad esquelética a los 6/7 años coincide con la edad cronológica, después de los 7 años la edad esquelética está avanzada sobre la edad cronológica, y así progresivamente hasta los 16 años, para luego disminuir estas diferencias. En las niñas, la edad esquelética parece coincidir con la edad cronológica debajo de los 6 años, luego la edad esquelética permanece adelantada sobre la edad cronológica hasta los 15 años en que coinciden, para luego disminuir en el muestreo japonés. Concluyen que el método de Tanner debe de ser modificado para ser aplicado a poblaciones diferentes.

Martí Henneberg y Vilardell estudian en 1975 (79) la maduración ósea del carpo de una población infantil normal mixta, procedente de los Hogares Mundet de Barcelona, con el método TW1. Trasladan los resultados sobre las curvas del estudio longitudinal francés, observando que existe un retraso en la maduración de los niños españoles con respecto a los franceses. Andersen en 1971 (111) encuentra en su estudio transversal de niños daneses, la maduración ósea adelantada en un promedio de 5,9 meses en relación al Atlas de Greulich y Pyle. Fray, 1971 (119) compara los métodos de Greulich y Pyle y Tanner, en una muestra de niños de Hong-Kong, encontrando que la relación edad ósea TW/edad cronológica, es superior a la relación ósea GP/edad cronológica.

Ferrández Longás en 1975 (103), resume la comparación entre el atlas de GP y TW2, comentando que el error sistemático en GP es menor que el de TW2. Es rápido y consume poco tiempo. Los datos encontrados por GP, pueden ser aprovechadas para el método DS score para analizar los crecimientos patológicos, ya que los valores obtenidos en una misma población difieren menos de una curva de distribución gaussiana que los obtenidos por el TW. Es ideal, sigue comentando, para la práctica rutinaria. Así mismo el GP es idóneo para problemas de crecimiento con diferencias entre EC y EO. Permite la interpolación entre dos edades óseas, lo que no puede hacerse con el TW2. La repetitividad de lecturas individuales, sin embargo, es mejor con Tanner, lo que le hace idóneo para estudios longitudinales que deben de ser llevados por el mismo investigador. Cuantitativamente es más exacto. Así mismo es idóneo para los casos en que la edad cronológica es igual que la edad ósea. Con los métodos numéricos pasamos de valorar el índice de maduración, de forma cualitativa y subjetiva, según la experiencia del observador, a una valoración objetiva y cuantitativa que aportan las series numéricas, abriendo además la puerta a la investigación y análisis matemático.

La última de las revisiones del método de Tanner, fue realizada en el año 2001, utilizando una muestra de origen norteamericano para estandarizar el sistema RUS y Carpal y fue denominada TW3 (120). El método se basa en la asignación de escores a 20 centros de osificación específicos de la mano, muñeca y las epífisis distales del radio y la ulna. Estos escores son atribuidos de acuerdo con una escala de desarrollo que va desde la letra A hasta la letra H, o I según el centro de osificación estudiado. Cada escala es descrita con una serie de criterios, un dibujo y dos radiografías, que auxilian al evaluador en la asignación del grado de desarrollo para el centro de osificación. El clínico debe asignar una determinada escala o estadio de desarrollo cuando el centro de osificación cumpla con los criterios descritos.

El sistema TW3 está dividido en dos sistemas, el sistema RUS y el sistema Carpal. En orden de evaluación de los centros de osificación, el primero evalúa: epífisis distales del radio y la ulna, metacarpos 1, 3 y 5; falanges proximales 1, 3, 5, falanges medias 3 y 5; y las falanges distales 1, 3 y 5. El segundo, evalúa los siguientes huesos: grande, ganchoso, piramidal, semilunar, escafoides, trapecio y trapecoide. Después de asignar los escores a cada centro de osificación, estos son sumados para obtener un índice de maduración esquelética, uno para cada sistema, el cual posteriormente es transformado en edad ósea de acuerdo con unas tablas de conversión específicas, las cuales están divididas por sexo y por sistema. Durante la evaluación son omitidos los dedos 2 y 4 debido a que la maduración general de los metacarpos y falanges es semejante a la de los demás, de esta manera se reduce el tiempo y trabajo en el examen sin sacrificar la precisión del método. También se omite el hueso pisiforme, Tavano O, 1997 (90). El método TW2 se diferencia del TW3 más que todo en el tipo de muestra, ya que en la última versión de Tanner, se incluyen individuos norteamericanos y europeos, mientras que en el TW2 solo se incluían europeos, igual que en el TW1. Para población americana TW3 podría ser el método de referencia, Ahmed M L et al 2007 (121).

López P, et al, publican en 2007 (122) un estudio de maduración ósea, efectuado a través del método de TW3 de niños escolares de las etnias venezolanas Wayúu y Criolla del Municipio Maracaibo, Estado Zulia, Morón A et al, 2004 (123). El objetivo fue determinar la influencia del factor racial en la maduración ósea de estos niños procedentes de diferentes etnias, para saber si había diferencias. Se tomó una muestra de 160 radiografías de mano y muñeca de individuos de ambos sexos, saludables, con edades entre los 7 y 14 años. Los niños cumplían los parámetros antropométricos de normalidad de talla y peso, entre los percentiles 10 y 90, de la “Fundación Fundacredesa”, que realizó un estudio integral en el niño venezolano, cuyo objetivo principal fue establecer su identidad desde el punto de vista biológico, social y cultural, entre los años 1981 y 1987 (124), donde cada niño fue pesado y medido una vez en un aparato talla-peso debidamente calibrado. Vieron que no existían diferencias estadísticamente significativas en la maduración ósea entre ambas etnias. Sin embargo, se observó una tendencia a una edad ósea RUS mayor en los Wayuu, y una edad ósea Carpal mayor en los Criollos, en niños y en niñas. Así mismo, no se encontraron diferencias en la maduración ósea entre ambos géneros. Al verificar la relación entre la edad cronológica y la edad ósea estimada, ambas variables se correlacionaban significativamente, existiendo también una correlación positiva entre la edad ósea estimada y la edad cronológica. Concluyeron que el método Tanner-Whitehouse 3, es confiable para la estimación de la edad de un individuo en su región.

En 1988, Ebrí Torné (29) aporta un nuevo método numérico propio, el denominado índice carpiano y el IVO-carpiano para el cálculo de la edad ósea. Se trata de un sumatorio de los máximos diámetros nucleares del carpo, a partir de una casuística transversal española de 5225 niños de ambos sexos, y lo adapta a un sencillo programa tipo Basic para ordenador. En 1993 es publicado su método en lengua francesa (41). En 1989 (31) publica en tablas y gráficas la cronología de los puntos de osificación del carpo, y los máximos diámetros de los núcleos de osificación carpianos. Encuentra durante el primer año de vida, los huesos grande, ganchoso, epífisis radial y en algunos niños, el piramidal.

Estos índices estadísticamente significativos supusieron una aportación nueva a la metodología numérica, ya que aportaban una nueva metódica aplicable a todas las poblaciones para futuros estudios, a efectos de crear estándares propios, sin tener que depender para ello de una metódica extranjera como la de Tanner.

En 1992, Ebrí, presenta en el XVIII Congreso Internacional de Pediatría de la Alape, celebrado en Sevilla, los índices cárpales (IC) y metacarpofalángico (MIF) en población longitudinal suiza procedente del Kinderspital de Zurich, para cálculo de la edad ósea (50). En 1993, este mismo autor publica el llamado IVO-Carpal aplicado a población suiza, exponiendo también el índice de forma percentilada (54). En 1994, Ebrí Torné publica unas nuevas ecuaciones para el cálculo de la edad ósea en el carpo, para niños recién nacidos hasta los dos y cuatro años (43). En el mismo año, publica un estudio estadístico y descriptivo en niño suizo de la edad ósea en el carpo, por los métodos de Tanner y Ebrí (57). En 1996, Ebrí Torné publica el índice de valoración ósea metacarpofalángico (IVO)-MIF en niños suizos, y lo compara en estos niños, con Tanner II Rus (59). En 1997, este mismo autor, realiza en estos mismos niños suizos, un estudio comparativo de edades óseas Tanner- Rus, Tanner Carpal, Ebrí Carpal, Ebrí metacarpofalángico y Greulich y Pyle (60).

En 2012 y 2013 Ebrí Torné y Ebrí Verde (68, 70, 72) aplican los índices carpiano, metacarpofalángico y carpometacarpofalángico a una serie longitudinal de niño aragonés (español) (Fundación Andrea Prader), cuyas edades estaban comprendidas desde el nacimiento hasta los

20 años. De esta forma obtuvieron ecuaciones predictivas para la edad ósea de niño español. Al tratarse de una serie longitudinal obtuvieron también ecuaciones predictivas para la talla adulta.

Un programa informático que adjuntaron permitía la obtención rápida de ambas predicciones. Así mismo y respecto a los valores de edad ósea obtenidos en esta casuística “Andrea Prader” establecen las diferencias a corregir cuando los niños españoles son estudiados con los Métodos de Tanner y Greulich y Pyle, no siendo necesario establecer ningún ajuste cuando la edad ósea es calculada por el método no foráneo (69). La cronología de los huesos de la mano (71), sus variantes morfológicas (73), dinámica de los huesos carpo-metacarpofalángicos (74) y sus correlaciones estadísticas (75), son también estudiadas.

Aunque como hemos visto, la mano ha sido preferentemente la región más frecuentemente elegida por los autores para el estudio de la osificación, no ha sido sin embargo universalmente aceptada. Así en 1943 (125) Sontag y Lipford, proponen otras zonas del esqueleto que no sean la mano y la muñeca, Pyle y Hoerr en 1955 para la rodilla (126). Sempé en 1979, valora más de 3000 codos y elabora curvas de distribución de valores, demostrando que los fenómenos puberales, se correlacionan muy directamente con la maduración ósea a nivel de esta región anatómica, posibilitando prever cuándo la pubertad va a tener lugar (127). El método de las vértebras cervicales, método CVMS (maduración de los estadios cervicales vertebrales) en la radiografía lateral cefalométrica para la evaluación de la edad ósea, es en la actualidad utilizado como herramienta para evaluar la maduración del paciente en crecimiento (128).

En 1977, Ebrí Torné publica el llamado Índice Tarsiano (IT), método numérico para el cálculo de la edad ósea, en niños desde el nacimiento hasta los 16 años, siendo objeto de su tesis doctoral. Este índice, incrementándose a lo largo de la evolución del niño, se correlaciona significativamente con la edad cronológica, por lo que se crean unos estándares de población transversal española (1). Este mismo autor en el X Congreso de la Sociedad Anatómica Española (6), al encontrar en niños hasta el primer año de vida los huesos: calcáneo, astrágalo, cuboides y la tercera cuña, defiende su propuesta de que: “Es útil para el pediatra crear un atlas del pie en el primer año de vida”.

En un estudio numérico de osificación realizado en la misma región, Ebrí Torné también encuentra diferencias entre un lado y otro, en un 3,3%, aunque para una mayor uniformidad del estudio, valora estadísticamente el tarso derecho (7).

En 1979, en un estudio de secuencias nucleares desarrolladas en el tarso de niños de ambos sexos, evidencia cómo hasta los siete años las secuencias típicas nucleares son comparables tanto en varones como en niñas, para luego no serlo, coincidiendo con el dinamismo específico que adquiere cada núcleo. Este dinamismo está al servicio de la necesidad biológica que se requiere para cumplir mejor las necesidades arquitecturales de sostén del individuo (9). En el mismo año, este autor presenta el denominado: IVO Tarsiano, método numérico para calcular de forma numérica la edad ósea, y que desarrolla a partir de un estudio transversal español de 540 niños (10). En 1990 este método es publicado en lengua inglesa (18). En dicho año realiza un estudio longitudinal radiográfico a lo largo de año y medio en la Maternidad Provincial de Zaragoza. Las edades de estos niños oscilaban desde el nacimiento hasta los cuatro años. Comparó las secuencias nucleares de niños normales con las de niños raquíuticos, así con las de prematuros y gemelos, evidenciando cómo los niños raquíuticos presentaban una cronología nuclear más adelantada, mientras que los prematuros y gemelos la tenían más retrasada que el resto de los niños (8). En 1988 publica el primer atlas de mano y pie de radiografías seleccionadas de una población española de 5225 niños (Mano) y 540 (pie), tres años antes que el grupo de Hernández et

al publicaran su Atlas (27). En 1991, Hernández M et al, publican una variante del Atlas, basado en una radiografía lateral de pie y tobillo izquierdos (129). La última de las revisiones del método de Tanner, fue realizada en el año 2001, utilizando una muestra de origen norteamericano para estandarizar el sistema RUS y Carpal y fue denominada TW3 (120).

Ebrí Torné en 1992 aplica el denominado índice tarsiano a recién nacidos hasta los dos y cuatro años, aportando con ello unas nuevas ecuaciones para cálculo de la edad ósea (20). En 1993 es publicado este método en lengua inglesa (21).

En la evolución histórica ha habido también otros autores que los comentados, que han utilizado determinaciones planimétricas o en las que intervenga un programa elaborado para ordenador para el cálculo de la edad ósea. Así, Lovell y Cárter en 1926 (130), Flory en 1936 (131) medían la superficie ósea que presenta una radiografía de mano, aunque estos cálculos no eran válidos a partir de una determinada edad. Roche-Wainer-Thisen, utilizó este método para la rodilla, en 1975 (132). En 1987, Argemí et al (133) elaboró un método computarizado para el cálculo de la edad ósea. En 1997, este mismo autor elaboró un método planimétrico por ordenador para cálculo de la edad ósea, en tobillo y pie, útil en el recién nacido. Otros métodos planimétricos son los de Schunk et al, 1987, (134) por ecografía, examinando la epífisis femoral distal, útil también en el recién nacido. En 1980, Erasmie-Ringertz (135) utiliza el método numérico- planimétrico radiológico, también útil en el recién nacido hasta un año. El llamado método CASAS (Computer Arded Skeletal Scores), realmente se trata del método TW, pero utilizando una lectura de la radiografía mediante ordenador. Así se coloca la radiografía de mano en el visor y es digitalizado por la video-cámara reconstruyéndose luego en la pantalla del ordenador. Cada núcleo a analizar se enfoca y el investigador ajusta la radiografía y los parámetros. El programa calcula las probabilidades para cada estadio de cada centro y finalmente calcula la puntuación final según los datos del método TW2.

Cañete Estrada y Suanes Cabello en 2000 (136) recurren al programa denominado Imago-2 de la Universidad de Córdoba (España), software diseñado para el análisis automatizado de imágenes, que permiten la obtención de diversas mediciones y relaciones planimétricas. Para el análisis de la imagen se sitúa también la placa radiográfica en un negatoscopio y es captada por la cámara de video y transferida a una de las pantallas del equipo informático. El programa permite fijar la imagen captada, procediéndose posteriormente al digitalizado del contorno de cada uno de los 20 huesos incluidos en el método de TW2.

Todos estos estudios han mostrado discrepancias entre las edades óseas estimadas en las poblaciones estudiadas respecto a los grupos poblacionales donde se aplicó por vez primera cada método en cuestión. Estas diferencias entre los valores de madurez ósea confirman la influencia de un factor genético, racial y ambiental en el desarrollo de un individuo, de ahí la conveniencia de que en cada población se creen sus propios estándares. A este respecto, Ebrí Torné y Ebrí Verde recomiendan se aplique su metódica base en cualquier grupo poblacional a estudio, pudiendo establecerse así estándares propios sin utilizar como referencia los estándares de una población foránea.

Hace años, los métodos para predecir la talla de los niños se basaban en métodos que no tenían en cuenta la edad ósea. Actualmente los métodos más utilizados son los que se basan en ella. La primera aplicación clínica de la edad ósea en la predicción de la talla fue realizada por Gill y Abbot en 1942 (137) para pronosticar el alargamiento del fémur y tibia. Sobradillo en 1979 postula que para considerar un método de predicción bueno, éste debía de tener una precisión razonable en un amplio rango de edades, además que el error de predicción fuera pequeño, y que resultase válido no solamente para los casos de crecimiento normal, sino también en diferentes patologías (138).

De todos los métodos de predicción de talla adulta el más utilizado es el de Bayley y Pinneau, que se basa en el atlas de Greulich y Pyle (139). Tanner et al describen también en 1972 un método basado en diferentes ecuaciones de regresión, calculando la talla adulta en función de la talla actual, edad cronológica, edad ósea, según el método cuantitativo de TW2-Rus y unas constantes (36); posteriormente añade la talla media de los padres. La última versión de Tanner para predicción de talla, es el método cuantitativo TW3. Este sistema se puede utilizar a partir de los 4 años, aunque puede sobreestimar la talla final, resultando válido en los cálculos de la talla excesiva y en los retrasos constitucionales de la pubertad, pero no es aplicable en las endocrinopatías con falta de hGH, hipotiroidismo y síndrome de Turner. En 1975, Roche- Wainer y Thissen, describen un método utilizando los coeficientes de correlación entre la talla adulta y los siguientes parámetros: longitud (en lugar de la talla de pie), peso, edad ósea según el Atlas de Greulich y Pyle para la mano y la muñeca y la talla de los padres (140).

Nosotros hemos encontrado cómo el Método de Tanner tiende a infravalorar en los dos sexos, concretamente a partir de los 12 años, hecho que ya apuntaba Zachmann y cols (141).

Ferrández Longás et al, en 1975, comenta que el método de Bayley y Pinneau, es el método con menor error en los casos de endocrinopatía, mientras que los tres métodos son de valor similar y válidos en los casos normales. La precisión de los tres aumenta con la edad, aproximadamente a los 10 años. En condiciones de edad ósea acorde a la edad cronológica, los métodos TW2-RUS y el de Roche son más precisos. Cuando el adelanto o retraso de la maduración ósea es mayor, el método de Bayley-Pinneau induce a menor error (139). El mismo autor et al en 2005, publican un método para predecir la talla adulta de los niños que componen la serie longitudinal aragonesa: “Centro Andrea Prader” (CAP) basado en ecuaciones multirregresión, y a expensas de las edades óseas de Greulich - Pyle y TW2 (81). Ebrí Torné y Ebrí Verde aplican a esta misma casuística longitudinal los índices óseos: carpal, metacarpofalángico y carpometacarpofalángico, a efectos de obtención de ecuaciones predictivas de talla adulta, que aunque pueden resolverse de forma manual con una calculadora de bolsillo, **ofrecen un programa informático sencillo para obtenerlas automáticamente, a efectos de poder calcular en un niño a estudio tanto la edad ósea como la predicción de talla adulta. Se ofrecen para enviarlo gratuitamente a los pediatras o investigadores que lo soliciten, junto con las instrucciones de uso, vía email** (68, 70). Ebrí Torné realiza también un estudio comparativo en niños suizos de las predicciones de talla adulta obtenidas a través de su propia metódica predictiva, injertándola sobre sus propias edades óseas (Carpiana y Metacarpofalángica) y sobre las edades óseas obtenidas por los métodos de Greulich Pyle, y Tanner-W2, no obteniendo diferencias significativas (61). Así mismo, en el Estudio Español “Andrea Prader” no se encuentran diferencias significativas de talla adulta entre métodos: [Se obtuvieron predicciones de talla adulta aplicando la metódica predictiva de talla adulta Ebrí a los tres índices: carpiano (IC), metacarpofalángico (IMF), carpometacarpofalángico (ICMF) y a las edades óseas TW2 y Greulich y Pyle, comparando luego todas las predicciones por el Test de Student], indicándonos la validez de todas ellas (69). Sin embargo, estos mismos autores, recomiendan que es mejor utilizar ecuaciones propias, elaboradas en cada país a través de sus propias variables biológicas somatométricas, y no solo para el cálculo de la edad ósea, sino también para la obtención de predicciones de Talla Adulta.

Recientemente, y a propósito de cuarenta de años de investigación de Ebrí Torné en esta área de estudio de la Maduración Ósea y de Predicción de la Talla Adulta, este mismo autor y Ebrí Verde, publican en lengua inglesa y española un resumen de su labor investigadora (76, 77). **Así mismo confeccionan un libro monográfico (78) sobre el mismo tema que está a disposición libre del pediatra interesado.** Este libro así como el programa informático e

instrucciones, pueden descargarse a través de la **web del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza**: <http://www.comz.org> banner: *Maduración ósea/ Bone maturation* o en el **Portal de Investigación "ResearchGate"** el libro, cuya web es [https://www.researchgate.net/institution/Hospital\\_Universitario\\_Miguel\\_Servet/members](https://www.researchgate.net/institution/Hospital_Universitario_Miguel_Servet/members)

### CONCLUSIONES.

El uso por el pediatra e investigador de ecuaciones Ebrí para calcular la edad ósea, permiten evaluar con mucha precisión la maduración ósea de un niño a estudio. Con el uso del software que ofrecemos, los resultados se obtienen directamente, sin necesidad de calculadora de bolsillo. Con este software, también puede obtenerse la predicción de talla adulta de los niños. Con nuestra metodología podemos prescindir de la utilización del método americano de Greulich y Pyle y del Inglés Tanner Whitehouse, al menos en los niños de origen hispano. El estándar de oro de nuestra contribución es que esta metodología básica puede aplicarse a diferentes poblaciones con el fin de crear series internacionales y realizar por los investigadores estudios comparativos. Las posibilidades en este sentido son muchas.

### BIBLIOGRAFÍA.

1. Ebrí Torné B. Contribución al estudio de la osificación del Tarso. Estudio de la edad ósea desde el nacimiento hasta los 16 años, siguiendo metodología numérica, basada en un índice obtenido en el tarso, denominado Índice Tarsiano". Revista del Seminario de la Cátedra de Patología Médica A de Barcelona. Archivos Españoles de Medicina Interna 1977; 10:721-24.
2. Ebrí Torné B, Asiron Iribarren P, Nieto Amada JL, Pellejero Altuna S, Gómez Beltrán JM, Jiménez González L. Aspecto cronológico y morfológico de los puntos de osificación del Tarso. Estudio porcentual de los huesos accesorios. Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza. 1978; 26 (1-3):47-56.
3. Ebrí Torné B. Ritmo Osificativo tarsiano de población española. Actas del X Congreso de la S. A. E., Zaragoza 1978: 183-188.
4. Ebrí Torné B, Altarriba Farrán J. Presentación de un nuevo método biométrico (I. V.O.) para la valoración de la edad ósea en niños. Medizinische Klinik 1979; 214: 50-56.
5. Ebrí Torné B, Giménez Salillas L, Monzón A, Lope Garnica JM, Jiménez González L. Estudio estadístico de la superficie tarsiana en la especie humana por métodos radiográficos desde la infancia hasta la pubertad. Actas del X Congreso de la S.A.E. Zaragoza 1978; p.161-66.
6. Ebrí Torné B. Estudio numérico y radiológico de los huesos del Tarso, en una población humana desde la época fetal hasta la pubertad. Actas del X Congreso de la S. A. E., Zaragoza, 1978; 175-181.
7. Ebrí Torné B. Estudio estadístico y ritmo de osificación de los huesos tarsianos en el niño. RIMT 1979: 6: 128-138.
8. Ebrí Torné B. Maduración ósea. Análisis secuencial cronológico y diferencial de los núcleos de osificación del Tarso, procedente de la población de la Maternidad Provincial de Zaragoza. Munchener Medizinische Wochenschrift. 1979; 3: 129-139.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

9. Ebrí Torné B. Presentación de un nuevo método biométrico (I. V. O.) para la valoración de la edad ósea en niños. *Medizinische Klinik* 1979; 214: 50-56.
10. Ebrí Torné B. Análisis secuencial y cronológico de los huesos tarsianos de una población española de 540 individuos. *Farmas*, 1979; 146: 253-280.
11. Ebrí Torné B. Contribución a la osificación del Tarso. “Estudio biométrico, morfológico, clínico y radiológico de población fetal y viviente de niños hasta 16 años”. *Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid*, 1979;5:287-89.
12. Ebrí Torné B. Maduración ósea. Análisis secuencial cronológico y diferencial de los núcleos de osificación del Tarso, procedente de la población de la Maternidad Provincial de Zaragoza. *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1979; 3: 129-139.
13. Ebrí Torné B. Contribución a la osificación del Tarso. “Estudio biométrico, morfológico, clínico y radiológico de población fetal y viviente de niños hasta 16 años”. *Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid*, 1980; 38:255-60.
14. Ebrí Torné B. Estudio descriptivo de unos ángulos de la región tarsiana, con interés en la osificación general del niño. *Archivos de la Facultad de Medicina de Madrid*, 1980: 38: 255-260.
15. Ebrí Torné B. Estudio de la osificación del Tarso en población Aragonesa. II Jornadas sobre el estado actual de los estudios sobre Aragón, celebrado en Huesca. Zaragoza, 1980; 655-662.
16. Ebrí Torné B. Adaptación al Basic del método numérico IVOT, Índice de Valoración del Tarso. Estudio de 540 niños españoles de ambos sexos. Libro de Comunicaciones del XVII Congreso Español de Pediatría, celebrado en Zaragoza del 21 al 24 de Septiembre de 1988: 91.
17. Ebrí Torné B. Nuevo método numérico para valoración de la edad ósea en el Tarso. *Anales Españoles de Pediatría* 1989; suplemento 37 (30) 52-53.
18. Ebrí Torné B. Biometric method adaptation al Basic. *Acta Pediátrica Scandinavica*. 1990; (79)12, 1242-1243.
19. Ebrí Torné B. Adaptación del método Biométrico al Basic. *Acta Pediátrica Escandinava (Edición Española)* 1991; 7 (4) 181-182.
20. Ebrí Torné B. Nuevas Ecuaciones para el cálculo de la Edad Ósea en el Tarso por el Método Ebrí tarsiano, en niños recién nacidos hasta los dos y cuatro años. III Congreso Aragonés de Medicina. Real Academia de Medicina. Tomo I. Zaragoza 1992; 170. Doi: 10.13140/2.1.3823.4403.
21. Ebrí Torné B. Biometric Method for the Ossification Evaluation of Children since Birth up to the Ages of Two and Four, applied to the Tarsus. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1993; 82:872.
22. Ebrí Torné B. Contribución al estudio de la cronología de la región carpiana en población infantil de 2 a 15 años. *Actas del XI Congreso de la S. A. E. Barcelona* 1982; 23.
23. Ebrí Torné B, Ros Mar R, Monzón Abad A, Ucar Terrén A, Gómez Beltrán JM, Jiménez González L. Contribución al estudio de los huesos de la mano. *Rev. Esp. De Cirugía de la Mano*. 1982; 24: 63-76.
24. Ebrí Torné B. “Contribución al estudio de la cronología de la región carpiana en población infantil de 2 a 15 años”. *Clínica Rural*, Abril 1983.
25. Ebrí Torné B. Estudio cronológico carpiano en población aragonesa de 1053 niños. *Archivos de Estudios Médicos Aragoneses*: 1984, 30-31: 265-281.

26. Ebrí Torné B. Estudio cronológico de los Huesos Carpianos. Comparación con otros autores en una casuística de 5225 niños. Revista Española de Cirugía de la mano. 1988; 35 (15) 69-77.

27. Ebrí Torné B. Atlas Radiográfico de Carpo y Tarso. Editorial Heraldo de Aragón. Zaragoza, Septiembre de 1988.

28. Ebrí Torné B. Maduración Ósea sobre carpo y tarso. Estudio clínico radiológico infantil. Editorial Heraldo de Aragón. Zaragoza, Septiembre de 1988. ISBN: 84-7610-033-7. Doi: 10.13140/2.1.3231.5689.

29. Ebrí Torné B. Estudio de población española de 5225 niños y 540 de ambos sexos por el método conjunto del Carpo (IVOC) y del Tarso (IVOT) en programa Basic. Adaptación de la edad ósea Ebrí a la edad ósea de Greulich-Pyle y de Tanner- Whitehouse para la predicción de talla. Discurso en la Real Academia de Medicina de Zaragoza. Vol LII de conferencias y comunicaciones de la Real Academia de Medicina de Zaragoza. Curso 1988-89.p.9-31.

30. Ebrí Torné B. Presentación de un nuevo método (IVOC): Índice de Valoración de la edad Ósea del niño, mediante mediciones sobre 5225 niños españoles de ambos sexos. Libro de Comunicaciones del XVII Congreso Español de Pediatría celebrado en Zaragoza del 21 al 24 de Septiembre de 1988:91.

31. Ebrí Torné B. Aportación en tablas numéricas y gráficas de los máximos diámetros de los núcleos de osificación del Carpo. Estudio de población española de 5225 niños. Revista Española de Cirugía de la Mano.1989; 38 (16) 55-62.

32. Ebrí Torné B. Exposición por percentiles del Índice carpiano. Acta Pediátrica Española 1989; 47(9) 573-576.

33. Ebrí Torné B. Estudio estadístico en una población española de 5225 niños de los huesos del Carpo, su correlación con el Índice carpiano. Estudio comparativo del ritmo de crecimiento de los huesos entre sí. Revista Española de Cirugía de la Mano 1989; 36 (15) 91-104.

34. Ebrí Torné B. Exposición por percentiles del Índice carpiano. Acta Pediátrica Española 1989; 47(9) 573-576.

35. Ebrí Torné B. Parámetros biológicos de 5225 niños españoles. Acta Pediatr Esp 1989; 47(8):499-504.

36. Ebrí Torné B. Nuevo método numérico para valoración de la edad ósea en el Carpo. Anales Españoles de Pediatría 1989; suplemento 37 (30) 53.

37. Ebrí Torné B. Nuevo índice carpiano para el cálculo de la edad ósea. Acta Pediátrica Española. 1990; 48(5)289-294.

38. Ebrí Torné B. Análisis secuencial de variabilidad de 5225 niños. Acta Pediátrica Española. 1990; 48 (6)347-352.

39. Ebrí Torné B. Participación con el capítulo nº 9, del libro: VI Curso de Formación Pediátrica Extrahospitalaria. “Nuevo Método Radiológico Numérico, para calcular la edad ósea” Zaragoza. Octubre 1989- Mayo 1990. Laboratorios Ordesa. Gráficas Gispert (Girona) 1990.

40. Ebrí Torné B. Adaptación al Basic del IVOC: Índice de valoración osificativa del Carpo. Acta Pediátrica Española. 1990; 48(7) 403-409.

41. Ebrí Torné B. Nouvelle Indice de Valorisation de L'ossification du Carpe (IVOC) Étude sur 5225 Enfants Espagnoles. Pédiatrie 1993; 48, 813-817

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

42. Ebrí Torné B. Participación en el Capítulo 5º: "Maduración Ósea en niños aragoneses" del libro: Crecimiento y desarrollo Humanos y sus trastornos. Editorial Ergón. Madrid 1993, pág: 60-1.
43. Ebrí Torné B. Nuevas Ecuaciones para el cálculo de la Edad Ósea en el Carpo por el Método Ebrí carpiano, en niños recién nacidos hasta los dos y cuatro años. Acta Pediátrica Española 1994; 52 (2) 79-82.
44. Ebrí Torné B. Nuevo método para la valoración de la edad ósea en el carpo de 5225 niños españoles. Barcelona Quirúrgica. 1995; 38(2), 37-48.
45. Ebrí Torné B. Predicción de la Talla adulta en población española (836 niños) a través del método Ebrí-Carpal y talla de los padres. Consideración de otras variables. Acta Pediatría Española. 1995; 53 (8), 483-485.
46. Ebrí Torné B. Predicción de Talla adulta en población española (836 niños) a través del método de valoración Osificativo Ebrí-carpal. Acta Pediátrica Española 1995; 53(7) 424-427.
47. Ebrí Torné B. Estudio Evolutivo de la Talla y Peso de 836 niños españoles. Año 1977, hasta sus valores adultos, año 1993. Acta Pediátrica Española. 1996; 54 (1) 38-42.
48. Ebrí Torné B. Estudio del Índice de osificación carpiano Ebrí, Talla, Peso y Numero de Pie adultos en relación con la Menarquía de 432 niñas españolas. Acta Pediátrica Española 1996; (54) 10: 766-74.
49. Ebrí Torné B. Nuevo índice carpiano para el cálculo de la edad ósea. Acta Pediátrica Española. 1990; 48(5)289-294.
50. Ebrí Torné B. Determinación de la Edad Ósea por un Nuevo Método Numérico: IC (Índice Carpal) en Población Longitudinal Suiza. XVIII Congreso Extraordinario de la Alape. Sevilla. Anales Españoles de Pediatría 1992; 169.
51. Ebrí Torné B. Determinación de la Edad Ósea por un Nuevo Método Numérico: MIF (Índice Metacarpofalángico) en Población Longitudinal Suiza. XVIII Congreso Extraordinario de la Alape. Sevilla. Anales Españoles de Pediatría 1992; 170.
52. Ebrí Torné B. Estudio Comparativo sobre el Atlas Americano de Greulich y Pyle de población Suiza y Española, a través de los métodos de cálculo de la Edad Ósea de Greulich y Pyle y Ebrí carpiano. Anales del Hospital Miguel Servet 1992, 4, 83-90.
53. Ebrí Torné B. Predicción de Talla Adulta, en Población Longitudinal Suiza, por el método Metacarpofalángico (MIF). Estudio comparativo con Tanner, Bayley-Pinneau y Carpal-Ebrí. III Congreso Extraordinario de la Alape. Sevilla. Anales Españoles de Pediatría 1992; 172.
54. Ebrí Torné B. Exposición por percentiles del Índice Carpiano y Talla de Población Suiza procedente del Estudio Longitudinal de Zurich. Comparación con Niño Español. Acta Pediátrica Española. 1993; 51(9), 589-593.
55. Ebrí Torné B. IVO Carpal de Niño Suizo (Estudio Longitudinal de Zurich). Acta Pediátrica Española. 1993; 51(10), 651-654.
56. Ebrí Torné B. Predicción de Talla Adulta, en Población Longitudinal Suiza, a través del método Ebrí-Carpal. Acta Pediátrica Española 1994; 52(3) 155-158.
57. Ebrí Torné B. Estudio estadístico y descriptivo en niño suizo de la edad ósea en el carpo por los métodos de Tanner y Ebrí. Revista Española de Cirugía de la Mano. 1994; 21(47) 67-75.

58. Ebrí Torné B. Estudio Comparativo de Predicciones de Talla Adulta de Población Suiza (Estudio Longitudinal de Zurich), por los Métodos de Bayley-Pinneau, Tanner II y Ebrí Carpal. *Acta Pediátrica Española*. 1994; 52(4) 211-214.
59. Ebrí Torné B. Índice de Valoración Ósea Metacarpofalángico. Estudio Longitudinal Suizo. Estudio comparado con Tanner II Rus. *Acta Pediátrica Española* 1996; 54 (2) 94-102.
60. Ebrí Torné B. Estudio comparativo de las edades óseas Tanner-Rus, Tanner Carpal, Ebrí carpal, Ebrí Metacarpofalángica, y Greulich y Pyle. *Acta Pediátrica Española*.1997; 55 (8) 369-374.
61. Ebrí Torné B. Predicción de Talla adulta en niño suizo a través de la metódica predictiva Ebrí incorporada a las edades óseas. *Acta Pediatrica Española*. 1997; 55 (7) 330-333.
62. Ebrí Torné B. Nuevo Método predictivo de Talla Adulta basado en la edad ósea Ebrí Metacarpofalángica. *Acta Pediátrica Española*. 1997; 55 (4) 165-168.
63. Ebrí Torné B. Estudio Comparativo entre los métodos de Predicción de Talla adulta de Bayley-Pinneau, Tanner II y Ebrí Metacarpofalángico en niño suizo. *Acta Pediátrica Española*. 1997; 55 (6) 261-267.
64. Ebrí Torné B. Pronóstico de Talla Adulta entre diversos métodos. *Acta Pediátrica Española* 1997; 55 (11) 515-518.
65. Ebrí Torné B. Estudio Comparativo de Talla Adulta en niño suizo a través del método Ebrí Carpal. *Acta Pediátrica Española* 1998; 56 (4) 223-230.
66. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I. Índice Numérico Osificativo Metacarpofalángico para Cálculo de la Edad Ósea basado en Estudio Longitudinal desde los seis meses hasta los 20 años de niños de ambos sexos. *Bol Soc Val Pediatr* 2011, 31:77
67. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I. Índice Numérico Osificativo Carpo-Metacarpofalángico para el Cálculo de la Edad. Ósea basado en Estudio Longitudinal desde los seis meses hasta los 20 años de niños de ambos sexos. Libro de Comunicaciones del 60 Congreso de la A.E.P.2011, pág 16-7.
68. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I. Índices numéricos metacarpofalángico y carpiano para el cálculo de la edad ósea y predicción de talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76 (4):199-213.
69. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I. Estudio comparativo entre las edades óseas Greulich-Pyle, Tanner-W2 y Ebrí y entre predicciones de talla adulta. *Pediatr Integral* 2012; XVI (9):741.e1-741.e7.
70. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I. Nuevo Índice de Valoración Ósea Ebrí-Carpo-Metacarpofalángico y de Predicción de Talla Adulta. *Pediatr Integral* 2012; XVI (10): 822. e1-822.e9.
71. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I. Cronología de los huesos de la mano en Casuística Longitudinal Aragonesa. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*, 2013; 43: 5-10.
72. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I (2013). Biometric Method for the Ossification Evaluation of Children from Birth Up to the Ages of Two and Four – Applied to the Metacarpal and Phalanxes in Spanish Longitudinal Series. *Cureus* 5(12): e151. doi:10.7759/cureus.151.
73. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I. Variantes morfológicas de los huesos carpo-metacarpofalángicos en casuística longitudinal aragonesa. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*, 2013; 43: 42-47.
74. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I. Dinámica evolutiva de los huesos carpianos y Metacarpofalángicos (epífisis) de una población longitudinal aragonesa. *Bol Pediatr. Arag Rioj Sor*, 2013; 43:72-80.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

75. Ebrí B, Ebrí I. Correlaciones estadísticas de los huesos del carpo-metacarpo-falángicos entre sí y respecto a la edad cronológica, procedentes de niños aragoneses. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*, 2014; 44: 33-39.

76. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I (2015) Studies in Spanish Children to calculate Bone Age and Predict Adult Height: Forty Years of Own Investigation. *Pediat Therapeut*, 2015, 5:227 doi: 10.4172/2161-0665.1000227

77. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I. Historical review of the calculation methods of bone age and height prediction Adult. Forty years of investigation. *Journal of International Research in Medical and Pharmaceutical Sciences (JIRMEPS)* (En Prensa)

78. Ebrí Torné B, Ebrí Verde I. Maduración Ósea en Niño Español por diferentes métodos propios y foráneos de valoración de la Edad Ósea y de Predicción de Talla Adulta. Editorial INO. Depósito Legal Z-384-2015. ISBN: 978-84-937187-9-4.

79. Martí Henneberg C, Roy MP and Passe NP. El análisis de la maduración esquelética en el hombre. *Metodología. Med Clín* 1975; 2 (64) 49.

80. Greulich W, Pyle S J. Radiographic atlas of skeletal development of the hand wrist. 2º Ed California: Stanford University Press; 1959.

81. Ferrández Longás A. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde nacimiento hasta la edad adulta. Datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Fundación Andrea Prader. Zaragoza 2005.

82. Díez Aparicio JL. Estudio radiológico sobre la evolución morfológica de la osificación del carpo. *Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza* 1961; 9 (6), 1023-1051.

83. García Almansa A, Fernández MD y Palacios Mateos JM. Patrones de crecimiento de niños españoles normales. *Rev Clín Esp* 1969; 113,45-48.

84. Palacios JM, García Almansa A. El crecimiento y sus defectos. Monografías Sandoz. Barcelona 1972.

85 Ferrer B, Sarria A. Bases metodológicas para la confección de tablas de crecimiento del niño español. *An Esp Pediatr* 1974; 15, 15-32.

86. Ferrández Longás A, Mayayo Rodríguez M, Gonzalvo N, Bastaros JC, y Guallar I. Diagnóstico clínico de hipocrecimiento. *Bol Soc Cast Ast León de Pediatría* 1981; XXII, 229-37.

87. Hernández M. Los estudios de crecimiento. Aspectos metodológicos. *Anales Españoles de Pediatría* 1982; 17, 141-147.

88. Green L. "The interrelationships among height, weight and the chronological, dental and skeletal ages". *Angle Orthod* 1961; 31(3) 189-193.

89. Oestreich A. "Tanner-Whitehouse versus Greulich-Pyle in bone age determinations". *J Pediatr* 1997; 131: 5-6.

90. Tavano O. Radiografía Carpal como estimador da idade óssea e do crescimento e desenvolvimento. Manual Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de Sao Paulo: 1997.

91. Simoes B, Da Silva L. "Estudio da maturação ossea em pacientes jovens de ambos sexos a través de radiografías de mao e punho". *Ortodontia* 2000; 33(3): 49-56.

92. Baccetti T, Franchi I, McNamara JA JR. The cervical vertebral maturation method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopaedics. *Semin Orthod: Elsevier* 2005; 11: 119-129.
93. Tineo F, Espina de Ferreira A I, Barrios F, Ortega A, Ferreira J. Estimación de la edad cronológica con fines forenses, empleando la edad dental y la edad ósea en niños
94. Malavé Y. Análisis carpal como indicador de maduración ósea. *Acta Odontol. Venez v.38 n.3 Caracas set. 2000.*
95. Peña ME, Cardenas E, and del Olmo JL. Crecimiento y maduración ósea en deportistas preadolescentes y adolescentes. Galvan and Ramos R (Eds). *Est de Antro Biol. II Coloquio de Antro. Física. J. Comas, México City: Inst de Inv Antro 1982; p. 453-466.*
96. Eiben OG, Panto E, Cyenis G, and Frohlich J. Physique of young female gymnasts. *Anthrop Kazl* 1986; 30:209-220.
97. Osterback LL, and Viitasalo. Growth selection of young boys participating in different sports. J Rutenfranz, R Mocellin and F Klimt (eds). *Children and Exercise XII Champaign, IL. Human Kinetics 1986; p. 373-380.*
98. Brooks-Gunn J, and Warren M.P. Mother-daughter differences in menarcheal age in adolescent girls attending national dance company schools and non- dancers. *Ann Hum Biol* 1988; 15:35-43.
99. Theinz G K, Howald H, Allemann Y, Sizonenko P C. Growth and puberal development of young female gymnasts and swimmers: A correlation with parenteral data. *Int. J. Sports. Med* 1989; 10 (2) 87-91.
100. Bernadot D and Czerwinski C. Selected body composition and growth measures of junior élite gymnasts. *J Am Diet Assoc* 1991; 91:29-38.
101. Salazar M, Arroyo E, Pérez B. Caracterización antropométrica y maduración ósea de nadadores venezolanos. *Investigación Clínica. Vol 47, 2 junio 2006.*
102. Espina de Ferreira A, Ferreira J, Céspedes M, Barrios F, Ortega A, Maldonado Y. Empleo de la edad dental y la edad ósea para el cálculo de la edad cronológica con fines forenses, en niños escolares con valores de talla y peso no acordes con su edad y sexo, en Maracaibo. Estado Zulia. Estudio preliminar. Home Ediciones 2007; Vol 45, N°1.
103. Ferrández Longás A. La maduración ósea como elemento fundamental de pronóstico en el desarrollo humano. *Medicina Clínica* 1975; 64, 97-101.
104. Sobradillo B. Predicción de la talla adulta. Monografía sobre Nutrición, crecimiento y desarrollo. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbeagozo. Bilbao 1979; p.55-63.
105. Sappey PH. *Tratado de Anatomía Descriptiva.* Madrid 1874.
106. Hartman MJ. *Manual de Anatomía Descriptiva.* Barcelona 1883.
107. Cruvelhier J. *Traité d'Anatomie Descriptive.* Paris 1887.
108. Pryor JW. The hereditary nature of variation in the ossification of bones. *Anat Rec* 1907; 1, 84.
109. Pryor SW. The cronology and order of ossification of the bones of the human carpus. *Bull Univ. Kentucky* 1909-23.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

110. Tood TW. Atlas of skeletal maturation. Part I. the hand, C. V. Mosby S. Luis 1937.
111. Andersen E. Comparison of Tanner-Whitehouse and Greulich-Pyle methods in a large scala Danish survery. *Amer J Phys Anthrop* 1971; 35: 373-8.
112. Tanner J, Whitehouse R. Standards for skeletal maturation. Paris: International Children's Center; 1959.
113. Malina R, Little B. "Comparison of TW1 and TW2 skeletal age differences in American Black and White and in Mexican children 6-13 years of age". *Ann Hum Biol* 1981; 8(6): 543-548.
114. Tanner JM. Growth at adolescence. 2ª Edition. Black Well Scientific Pudns. Oxford 1962.
115. Tanner JM, Whitehouse R H, Healy M J R, Goldstein H. A revised system for estimating skeletal maturity from hand and wrist radiographs with separate standards for carpals and other bones (Tw2 system). Standards for skeletal age. Paris: International Children's Centre; 1972.
116. Wenzel A, Melsen B. Replicability of assessing radiographs by the Tanner Whitehouse-2 Method. *Human Biol* 1982; 54: 575-81.
117. Haavikko K, Kilpinen E. "Skeletal development of Finish children in the light of hand-wrist roentgenograms". *Proc Finn Dent Soc* 1973; 69(5): 182-190.
118. Kumi Ashizawa. Maturation osseous des enfants japoncais de 6 a 18 ans, estimés par le methode de Tanner-Whitehouse. *Bulletins et memoires de la Societé d'antropologie de Paris* 1970; 6 (12), 265-280.
119. Fry EJ. Tanner-Whitehouse and Greulich-Pyle skeletal age velocity comparisons. *Am J Phys Anthrop* 1971; 35, 377.
120. Tanner J, Whitehouse R, Cameron N, Marshall W, Healy M, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method). 3a ed. London: W.B. Saunders; 2001.
121. Ahmed ML., Warmer .T. 2007. TW2 and TW3 bone ages: time to change? *Arch Dis Child* 2007; 92:371-375.
122. López P, Morón A, Urdaneta O. Maduración ósea de niños escolares (7-14 años) de las etnias Wayúu y Criolla del Municipio Maracaibo, Estado Zulia. *Estudio comparativo. Riv. Vin. Oit* 2007; Vol 24,1.
123. Morón A, Rivera L, Rojas F, Pirona M, Santana Y, Suárez I y col. "Aportes al estudio de la epidemiología bucal del Wayúu". *Ciencia Odontológica*, 2004; 1(1): 18-29.
124. Fundación de Centro de Estudio sobre Crecimiento y Desarrollo Humano de la población Venezolana (FUNDACREDESA): Atlas de maduración ósea del venezolano. Caracas, Venezuela. Intenso Offset C.A. (2003).
125. Sontag LW, and Lipford J. The effect illness and other factors on appearance pattern of skeletal epiphyses. *J Pediatr* 1943, 23, 391.
126. Pyle SI, y Hoerr NL. Radiographic atlas of skeletal development of the knee Springfield, I, 11, Charles C Thomas 1955.
127. Sempé M, Capron J P. Chronos: Analyse de la maturation squelettique par une methode numérique automatisée. *Pediatric* 1979; 34: 834.

128. Baccetti T, Franchi I, McNamara JA JR. The cervical vertebral maturation method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopaedics'. *Semin Orthod: Elsevier* 2005; 11: 119-129.
129. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Rincón JM. Maduración ósea y predicción de talla adulta. Atlas y métodos numéricos. Ed. Díaz de Santos, Madrid, 1991.
130. Lowell F and Woodron H. Some data and its relation to intelligence. *Pedagog Semin* 1926, 17, 237.
131. Flory CD. Osseous development in the head as an index of skeletal development. *Monogr Soc Res Child Develop* 1936; 1, 3.
132. Roche AF, Wainer H, Thissen D. Skeletal maturity. The knee joint as a biological indicator. Plenum Press, Nueva York, 1975.
133. Argemí J, López Cuevas I. Nuevo método para el estudio de la maduración ósea por ordenador. *An Esp Pediatr* 1987; Supl 309: 85-8.
134. Schunk K, Kraus W, Boor R. The sonographic examination of the distal femoral epiphysis as a method of determining maturity of the newborn. *Rof Fortschr Röntgenstr* 1987; 146:623-7.
135. Erasmus V, Ringertz H. A method for assessment of skeletal maturity in children below one year of age. *Pediatr. Radiol.*, 9:225, 1980.
136. Evaluación de la maduración ósea mediante mediciones métricas automatizadas. *Anales Pediatría* 2000, Vol 52 (2) p.123-31.
137. Gill GG y Abbott LC. Practical method of predicting the growth of femur and tibia in the child. *Arch Surg Chicago* 1942; 45, 286.
138. Sobradillo B. Predicción de la talla adulta. Monografía sobre Nutrición, crecimiento y desarrollo. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbeagozo. Bilbao 1979; p.55-63.
139. Bayley N. Tables for predicting adult height from skeletal age and present height. *J Pediatr* 1946; 28, 49.
140. Roche AF, Wainer H, and Thissen D. The RET method for the prediction of adult stature. *Pediatrics* 1975; 56 (6), 1033.
141. Zachmann M, Sobradillo F, Frank M, et al. Bayley- Pinneau, Roche and Tanner height prediction in normal children and in patients in various pathologic conditions. *J Pediatr* 1978; 93:749.

SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 18 DE FEBRERO DE 2016

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

CERTEZAS E INCÓGNITAS DE LA MEDICINA  
REPRODUCTIVA MIRANDO AL FUTURO

POR EL

PROF. DR. D. RAFAEL BERNABEU PÉREZ  
PROFESOR DE LA UNIVERSIDAD "MIGUEL HERNÁNDEZ" DE ALICANTE  
DIRECTOR DE LA CÁTEDRA DE MEDICINA REPRODUCTIVA  
DIRECTOR MÉDICO DEL GRUPO INSTITUTO BERNABEU

PRESENTADO POR EL

ILMO. SR. D. ARTURO VERA GIL  
ACADÉMICO DE NÚMERO



Excelentísimo Sr. Presidente.

Excelentísimos e Ilustrísimos Señora y Señores Académicos.

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades que nos honráis con vuestra presencia.

Ilustres Compañeros.

Señoras y Señores.

La medicina reproductiva es uno de los campos en que nuestra ciencia ha avanzado más espectacularmente en los últimos 25 años.

Ha sido una brillante respuesta al lado opuesto de la cuestión, la inhibición y/o destrucción del conceptus. No pretendo hacer aquí un juicio moral y/o comparativo, simplemente exponer cómo la ciencia médica se puede desarrollar en direcciones radicalmente opuestas y excluyentes.

Este es el caso.

Por criterios sociopolíticos, la sociedad ha exigido a la profesión médica soluciones anticonceptivas y metodología para deshacer los embarazos no deseados, dentro de lo previsto en una legislación de supuestos. Pero esa misma sociedad ha pedido también soluciones para resolver el drama de quienes deseando tener descendencia no la conseguían.

Siempre es más fácil destruir que crear, por eso mientras la primera dirección, destructiva, es obviamente más sencilla y presenta una larguísima historia a lo largo de los tiempos en la sociedad humana, la segunda dirección siempre ha sido muchísimo más difícil y se ha necesitado un gran acervo de conocimientos de la Embriología Humana para poder desarrollar las técnicas conducentes a conseguir que mujeres, en tiempos condenadas a la esterilidad, hoy día sean asistidas en su concepción y conducidas, hábilmente, a través del embarazo al parto de bebés absolutamente normales.

Este es el meollo y la grandeza de los innegables avances de la medicina reproductiva en su faceta de reproducción asistida. El mejor conocimiento del proceso de fecundación, las posibilidades de mejorar la calidad de los componentes básicos, óvulo y espermatozoides, de facilitar bioquímicamente las respuestas de unión y combinación de ambos e, incluso, favorecer controladamente el establecimiento de mórulas y blastocistos con el fin de garantizar implantaciones, ha mejorado las expectativas de éxito en las técnicas de fertilización in vitro y de reproducción asistida en general.

Hoy en día, se han abierto expectativas de conseguir éxito en la reproducción asistida, antes impensables, a base de desarrollar las facetas aplicativas de los conocimientos embriológicos básicos humanos, tanto estructural como bioquímicamente.

Para un profesor de Embriología Humana es una satisfacción poder mostrar, a sus compañeros y los alumnos, cuál es el sentido de aplicación médica de la asignatura que explica. La reproducción asistida es una de esas aplicaciones y entiendo que mucho más satisfactoria que su opuesto, el aborto legal y terapéutico, porque del éxito en la primera, siempre se obtiene alegría y felicidad, lo segundo siempre es una tragedia aunque sea necesario o inevitable.

Esta es la razón por la que pienso que hoy la Academia va a acoger, en su sesión científica, un tema interesantísimo y de rabiosa actualidad que el Profesor Bernabéu, una de las figuras más experta en estas lides en el tiempo actual, nos va a presentar junto con la proyección de esta temática, ad futurum.

Nadie más indicado que él, que participó durante su época de formación en los primeros pasos de estas técnicas, nacidas del desarrollo en el conocimiento sobre la constitución, evolución del embrión humano y sus aplicaciones clínicas, para introducirnos en el momento actual de estas técnicas y en sus expectativas.

Rafael Bernabéu, nació en Alicante el 12 de diciembre de 1957, siendo el mayor de cinco hermanos en el seno de una familia trabajadora. No cabe duda de que por su condición de mayor en la prole, le fue exigida y se exigió a sí mismo, una conducta ejemplar que produjera la satisfacción de sus padres y marcara la trayectoria a seguir por sus hermanos menores.

Realizó sus estudios básicos en el Instituto Social de Carolinas y culminó su bachillerato superior en el Colegio de los Padres Jesuitas de Alicante.

Su excelente aprovechamiento le proyectó a la realización de una carrera universitaria y él no dudó en su elección.

En realidad, la semilla había sido sembrada por su padre cuando Rafael solo tenía 9 años y le regaló un librito infantil de anatomía humana en el que, en transparencias, se veía cada uno de los componentes de la estructura organizada por sistemas y aparatos. Dentro de aquel nuevo mundo descubierto por Rafael hubo algo especial, la lámina que mostraba desde la unión de un espermatozoide y un óvulo, las distintas etapas de la gestación hasta el nacimiento de un niño. Fue como una seducción que le atrapó y le hizo comenzar a meditar cómo era posible que de dos células naciera un bebé.

Ello le decidió a la Medicina y dentro de esta profesión a la especialidad de Ginecología.

Pienso que es de aplicación, en este caso, la enseñanza de la parábola del sembrador... “Y de la simiente, parte cayó junto al camino y viniendo las aves la comieron. Otra cayó en un pedregal y luego brotó en tierra poco profunda pero el sol la secó porque no tenía raíz. Otra cayó entre espinas que crecieron y la ahogaron. Finalmente, otra cayó en tierra buena y dio fruto de ciento por uno”...

En esta ocasión, el libro acertado en tan tierna edad, cayó en buena mente y dio una cosecha de ciento por uno

Tenemos pues a Rafael Bernabéu estudiando Medicina en los comienzos de funcionamiento de la Facultad de Alicante y terminado sus dos últimos años en la Facultad de Valencia. Pero no sin esfuerzo, pues compagina sus estudios con el trabajo en servicios sanitarios. Su espíritu se forja en el esfuerzo y en la superación, lo que le permite afrontar cualquier reto con gran responsabilidad. Desde el principio quiere ser Ginecólogo pero de pronto surge una duda. En Valencia, en 5º de carrera se tropieza con el deslumbrante mundo de la Neurocirugía... Vacila... Muchos lo hemos hecho en aquel periodo de nuestra formación. Pero la primitiva vocación se impone y, tras licenciarse con Sobresaliente en Medicina y Cirugía, es la Obstetricia y Ginecología su elección para formarse en el Hospital Universitario de la Fe. Dentro de esta especialidad, espoleado por la segunda siembra que se produjo en su espíritu al recibir las clases de Embriología del Profesor Sánchez del Campo (viejo amigo y compañero de escuela científica del que les habla) persiste en su interés por todo lo que rodea a la concepción. Esta opción le lleva a completar su

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

formación en el Instituto Dexeus de Barcelona, y a realizar estancias formativas complementarias en París y en Estados Unidos.

Además de Doctorarse por la Universidad Miguel Hernández de Alicante y de realizar labor docente, centra toda su actividad en la clínica de la reproducción asistida. Con gran esfuerzo se establece en Alicante y en 1985 crea el primer banco de semen de la Comunidad Valenciana. Forma un equipo de trabajo multidisciplinar y, a pesar de la penuria de medios, en 1989 consigue el primer nacimiento por F.I.V. en esa Comunidad. En 1998, ya fundado el Instituto Bernabéu, consigue el primer embarazo en España mediante inyección intraovocitaria de espermátides.

Un nuevo reto supuso liberar a familias con enfermedades hereditarias, de la tesitura de evitar la descendencia o exponerse al riesgo de concebir descendencia con malformaciones. Junto con el Dr. Ten, director de Biología de la reproducción y la Dra. Lledó, bióloga, consiguieron en 2004 el nacimiento de una niña libre de la retinosquisis familiar hereditaria, mediante técnicas de diagnóstico genético preimplantacional.

En 2006 y perfeccionando esta técnica con métodos de ampliación, identificación y selección de DNA, consiguen un niño libre del síndrome de Marfan.

Estos logros profesionales son en sí una buena tarjeta de presentación. Pero la obra del Dr. Bernabéu abarca más amplitud. Es autor de un centenar de publicaciones en revistas nacionales e internacionales, ha colaborado con capítulos en la elaboración de seis libros, es miembro del comité de redacción de múltiples revistas relacionadas con su especialidad. Profesor asociado y colaborador extraordinario en el Máster de reproducción Humana de la Universidad Miguel Hernández y en el Máster de Medicina reproductiva de la Universidad de Alicante. Director de la Cátedra de Medicina Reproductiva de la Universidad Miguel Hernández y, recientemente, el Instituto Bernabéu que dirige, ha sido acreditado para la formación de MIR además de recibir el reconocimiento Ministerial de Empresa Innovadora por su aportación a I+D.

Pero no menos importante que todo ello, debo de reseñar aquí, que el Dr. Bernabéu no atiende “casos”, atiende a personas que tienen un problema que él hace suyo también. En mi opinión, eso es lo que da la dimensión de un buen médico en esta época tan tecnificada.

Este es el hombre que me honro en presentar ante esta Academia, pero deseo que sean sus palabras y no las mías las que ganen la atención de este docto auditorio.

He dicho.



## **CERTEZAS E INCÓGNITAS DE LA MEDICINA REPRODUCTIVA: MIRANDO AL FUTURO**

Excmo. e Ilmo. Sr. Presidente, Secretario, Excmo. e Ilmos. miembros de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, Sras. y Srs.:

Quiero ante todo agradecer al profesor Arturo Vera el haberme dado la oportunidad de conocerles, entablar unas horas de conversación y exponer mis opiniones, seguro que discutibles, mis escasas certezas y las innumerables incógnitas, que durante el ejercicio de la Medicina Reproductiva durante 36 años me han ido asaltando, en ocasiones consolando y en otras inquietando.

En mi opinión nos encontramos al inicio de un camino que nos posibilita intervenir directamente en el proceso evolutivo de nuestra especie, que puede llevar a nuestra desaparición como especie tal como ahora es.

Esta conferencia pretende mostrar únicamente una mirada médico-antropológica que intenta ir más allá del hecho diagnóstico-terapéutico y ubicar a la Medicina como hacedora de Sociedad.

Echando la mirada atrás, hacia la evolución de la especial humana, podemos ver que han sido tres las revoluciones que conformaron el curso de la historia.

La primera fue la revolución cognitiva que marcó el inicio de la historia hace unos 70.000 años. Permitió el aumento de la población y una mejoría paulatina en las posibilidades de supervivencia de sapiens sapiens a costa de una destrucción implacable de numerosos recursos del ecosistema, que no excluye a otras especies: durante los últimos 100.000 años, al menos seis especies de humanos habitaban la Tierra y en los últimos 12.000 años solo queda una, la nuestra: Homo sapiens sapiens.

Una segunda, la revolución agrícola la aceleró hace unos 12.000 años, estableciendo las primeras comunidades estables y la jerarquización de las sociedades, que permanecieron impregnadas de creencias sobrenaturales que explicaban los fenómenos naturales y las preguntas que desde siempre han acompañado al hombre, hasta que éste las puso en duda. No se conformó con explicaciones teosóficas e inició la tercera: la revolución científica, que se puso en marcha hace tan solo 500 años y de la que la Medicina es deudora y se nutre constantemente.

Ahora bien, las revoluciones son por definición impredecibles. Una revolución predecible no se produce nunca. En los últimos 2.000 años nos hemos multiplicado a costa de los demás como un cáncer de la biosfera.

En el año 1978 d.C. se produjo un hecho notable: homo sapiens rompe los límites de la biología y consigue por vez primera la fertilización extracorpórea, la unión de dos gametos que en condiciones artificiales dieron origen a un embrión implantatorio y al nacimiento del primer humano. Y si se necesitaron más de 100.000 años para que en la Tierra hubiera una población de un millón de individuos humanos, desde el nacimiento del primer humano tras FIV ya son más de seis millones los nacidos.

La Medicina acoge y da la bienvenida a cualquier avance tecnológico que aporte una mejoría en el diagnóstico o en el tratamiento de las enfermedades y la conservación de la salud.

Sin embargo, como iremos viendo, la Medicina Reproductiva es mucho más que el tratamiento de la esterilidad. Va mucho más allá del objetivo primigenio del restablecimiento de la salud, puesto que se ha dotado del conocimiento y tecnología precisos para anular o aplicar modificaciones en el genoma humano, ha permitido tener descendencia a personas portadoras de deficiencias en sus gametos, que les imposibilitaban la concepción natural, ha logrado la criopreservación de gametos y embriones y está interactuando con la sociedad en un constante ir y venir entre ellas. Es ya sin duda, un eje pivotal del desarrollo de la especie humana.

### **¿De qué se ocupa la Medicina Reproductiva?**

1. Tratamiento de la fertilidad. Se estima que un 15% de la población va a necesitar ayuda médica para tener hijos. Las causas son múltiples, estando a la cabeza el retraso en la edad de la búsqueda de los hijos. El descenso de la reserva ovárica, acentuándose a partir de los 35 años y siendo demoledora a partir de los 40, es implacable. El desconocimiento de este hecho por la población y la información sesgada, incompleta y frívola de los medios de comunicación, hace que en la actualidad la donación de ovocitos sea la única posibilidad terapéutica para muchas mujeres.

Afortunadamente la criopreservación de ovocitos, cuya congelación a menos 196°, permite su almacenamiento sine die, hace factible prolongar la vida reproductiva de la mujer, posibilitando una planificación familiar, que no se limita a la anticoncepción, sino que abre las puertas a decidir el momento que considere más oportuno para procrear.

2. La erradicación de enfermedades hereditarias. La biopsia del embrión preimplantatorio y la aplicación de Técnicas de Biología Molecular (PCR, PCR múltiple, FISH, microarray y recientemente secuenciación masiva), permite conocer el status cromosómico y genético del embrión, identificando aquellos portadores de anomalías para evitar la transmisión de la enfermedad hereditaria a la descendencia y cortar de raíz su propagación a generaciones venideras.

3. Tratamientos de niños afectados de enfermedades hereditarias, mediante la generación de embriones histocompatibles con el niño enfermo, abriendo la posibilidad de trasplantes celulares o tisulares.

4. Criopreservación de gametos masculinos y femeninos, bien por razones médicas antes de tratamientos de quimio, radioterapia o cirugías, que conlleven la pérdida de la fertilidad, o bien por deseo propio.

5. Interacción con otras disciplinas biomédicas. La convergencia de cuatro potentes tecnologías (NBIC): nanotecnología, bioinformática, tecnologías de la comunicación y neurocognitiva, está presente en la Medicina Reproductiva. Como ejemplo, la aplicación del CRISP que sirve tanto para impedir las infecciones, destruyendo los microorganismos, como para modificar nuestro ADN.

6. Descubriendo a un nuevo paciente: el embrión humano y su interacción con el organismo materno, fuente de complicaciones maternas y fetales.

### **¿Cuáles son los riesgos potenciales?**

Una posibilidad inquietante, es la de que una noocracia no democrática, decida la aplicación de este abrumador potencial, sin tener en cuenta los riesgos asociados a las nuevas tecnologías y nuestra propia y enorme ignorancia del ser humano y de la naturaleza.

Así pues, debemos evitar que el ser humano sea un organismo que sirva para satisfacer intereses espurios o quedar sometidos a las fuerzas del mercado, incluyendo las guerras.

La biotecnología está permitiendo manipular el genoma humano y modificarlo. La nanotecnología modificar el comportamiento celular, por lo que estamos a las puertas de crear una 2ª, o 3ª o más especies humanas. Necesitamos sabiduría que guíe nuestros conocimientos.

**¿Qué puede ocurrir cuando la medicina se preocupe de aumentar las capacidades humanas? ¿Acaso todos los humanos tendrán derecho a estas capacidades mejoradas o habrá una nueva élite sobrehumana?.**

La incorporación de materiales inorgánicos a nuestra estructura anatómica, la interacción cerebro humano-inteligencia artificial, la generación de subespecies humanas con capacidades incrementadas para acometer determinadas tareas, precisa de un marco regulatorio y medidas socio-políticas acordes con los desafíos.

El posthumano podría ser mejor persona que el humano, sus capacidades serían ampliadas y si fuera más ético, más solidario, menos centrado en su propio interés egocéntrico, valdría la pena. Un breve repaso a la historia me hace ser realista y por tanto escéptico.

## EPÍLOGO

(Que he tomado prestado del Prof. Noah Harari)

“Hace 70.000 años, Homo sapiens era todavía un animal insignificante en el contexto de la biología que bastante tenía con sobrevivir en un rincón de África. En los milenios siguientes se transformó en el amo de todo el planeta y en el terror del ecosistema.

Lamentablemente, el régimen de los sapiens sobre la Tierra ha producido hasta ahora pocas cosas de las que podamos sentirnos orgullosos.

Una y otra vez, un gran aumento del poder humano no mejoró necesariamente el bienestar de los sapiens individuales y por lo general causó una inmensa desgracia a otros animales.

Hemos avanzado pero nadie sabe adónde vamos. Somos más poderosos de lo que nunca fuimos, pero tenemos muy poca idea de qué hacer con todo ese poder. Peor todavía, los humanos parecen ser más irresponsables que nunca. Ya no tienen el freno de la religión, ni de la ética.

Causamos estragos a nuestros socios animales y al ecosistema que nos rodea buscando poco más que nuestra propia comodidad y diversión, pero sin encontrar nunca satisfacción.

¿Hay algo más peligroso que dejar actuar a unos diosillos insatisfechos e irresponsables que no saben lo que quieren?”.

Gracias a todos ustedes por concederme estos minutos para exponer algunos de mis soliloquios. A los autores que me han aportado sus conocimientos. A las lecturas que me han hecho reflexionar.

Esta conferencia debe mucho a Jesús Mosterín, filósofo y hombre de ciencia, a Noah Harari, Profesor de la Universidad de Jerusalén y a Michel de Montaigne del que aprendí a preguntarme constantemente: ¿Qué sé yo?.



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 3 DE MARZO DE 2016

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

EN BUSCA DE LA BASE QUÍMICA  
DEL AROMA, SABOR Y PLACER  
ASOCIADOS AL CONSUMO DEL VINO

POR EL  
PROF. DR. D. VICENTE FERREIRA GONZÁLEZ  
CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ANALÍTICA  
DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.  
DIRECTOR DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS DEL AROMA Y ENOLOGÍA  
(LAAE).

PRESENTADO POR EL  
ILMO. SR. D. IGNACIO FERREIRA MONTERO  
ACADÉMICO DE NÚMERO



Excelentísimo señor Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, excelentísimos e ilustrísimos señoras y señores académicos, dignísimas autoridades, compañeros y amigos, señoras y señores:

Sirvan mis primeras palabras para manifestar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno por haberme encomendado la presentación del conferenciante, el profesor don Vicente Ferreira González.

Es para mí un honor el hacerlo, que en esta ocasión—muy particularmente— va acompañado de una íntima y sincera satisfacción, dados los estrechos lazos familiares que me unen a nuestro invitado, que es hijo del Ilustrísimo Señor Don Vicente Ferreira Montero, mi hermano, y miembro numerario de esta Real Academia.

Quiero, no obstante, dejar bien patente ante todos ustedes que deseo depurar esta presentación—en todo lo posible— de los componentes afectivos, para atenerme, como creo que es mi obligación, a la necesaria objetividad y también a las debidas brevedad y sencillez.

Vicente Ferreira González nació hace medio siglo aproximadamente en Montreal (Canadá), donde a la sazón vivía la familia por razones profesionales.

Realizó el bachillerato en el Colegio del Salvador de Zaragoza. Ya entonces mostró su inclinación por las Ciencias.

Cursó los estudios de la Licenciatura de Ciencias Químicas en la prestigiosa Facultad de esta Universidad de Zaragoza, con las máximas calificaciones, licenciándose en el año 1987.

Se doctoró en Química Analítica en el año 1992, bajo la dirección del catedrático de esta disciplina, el profesor Juan Cacho Palomar.

Completa su formación profesional docente e investigadora con estancias en Alemania en el “Instituto de la Vid. Instituto Federal de Investigación”, con el profesor Adolph Ra (1990).

En la “Estación Agronómica Nacional” de Oeiras en Portugal, con el Dr. Bravo Lima (1993).

En el “Food Science Laboratory”, en Norwich (Inglaterra), con el equipo del Dr. John Dennis (1994).

Y más tarde en 2010, en Departamento de Psicología en la “University of Western Sidney”, de Australia, con los doctores Thomas Jinks y David Laing (2010).

Según don Miguel de Unamuno “El poseer el conocimiento y negarse a trasmitirlo, es un signo de mezquindad intelectual”

Vicente Ferreira posee el conocimiento y una decidida vocación docente, que a mí me parece de condicionamiento genético. Es hermano, hijo, nieto y sobrino de maestros y profesores. Puedo contar dieciséis profesores en los distintos escalones de la docencia, a lo largo de tres generaciones.

Profesor Titular por Oposición en 1996.

Obtiene la Habilitación Nacional como catedrático en 2007.

Es nombrado Catedrático de Química Analítica en 2008, en la Universidad de Zaragoza. Y en esta universidad ejerce desde entonces su docencia en el Grado en Química y en el Máster en Química Industrial.

Junto al conocimiento y la docencia, es la investigación el tercer componente fundamental de la vocación universitaria.

En este aspecto —el investigador— Vicente Ferreira es el Director del Laboratorio de Análisis del Aroma y Enología (LAAE), que es un grupo de Investigación reconocido, integrado por 19 miembros, 10 de ellos doctores, y financiado mayoritariamente a través de Proyectos Competitivos y de Contratos con la Industria. Este equipo está ahora integrado en el Instituto Agroalimentario de Aragón y está además asociado al CSIC.

Ha dirigido tres Proyectos Europeos, cinco Proyectos Nacionales y dos Regionales, todos ellos financiados en convocatorias competitivas.

Ha participado además en más de una veintena de otros proyectos competitivos dirigidos por investigadores del grupo.

Además ha dirigido más de quince Contratos de Investigación con importantes empresas de ámbito internacional y nacional, habiendo participado en más de 30. Es coautor de 2 patentes en explotación.

Lidera el Proyecto empresarial “The Aroma Factory” (Spin-off Unizar-emprende) dirigido a la fabricación de esencias para la enseñanza de la cata de vinos.

Autor de más de 180 artículos científicos. Sus trabajos han recibido un amplio reconocimiento por parte de las comunidades científica e industrial, figurando en varias bases de datos mundialmente reconocidas (ISI-Ranking of Scientists, Biomed Experts, Ranking de Shanghai) como uno de los científicos de mayor impacto en Química Aplicada, Enología y Ciencias de la Alimentación.

En la página Web del Conocimiento figura con más de seis mil citaciones.

Ha impartido 16 Conferencias invitadas en Congresos Científicos Internacionales, celebrados en distintas partes de Europa, EEUU, África del Sur y Oceanía.

También ha dictado más de 35 Conferencias en foros técnicos o de divulgación, ha presentado 36 comunicaciones orales en Congresos Internacionales y más de 200 comunicaciones en forma de Póster.

Ha dirigido 22 tesis doctorales.

Su intensa labor científica ha sido galardonada con premios y distinciones, de los que destaca:

Premio Investigación Enológica “A. Manuel Campos Lafuente”, ENOMAQ 1993.

Premio Real Academia de Ciencias a la Trayectoria Investigadora en 2007.

Premio “International SIVE award Enoppia 2015”. El premio es otorgado por un comité científico internacional y por votación directa de los miembros de la SIVE — Sociedad Italiana de Viticultura y Enología — .

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Editor Asociado de la Revista “Flavour Fragrance Journal” desde 2013.

Miembro del Comité Editorial del “Journal International des Sciences de la Vigne et du Vin” desde 2005.

Podemos deducir que el interés científico principal de nuestro invitado es comprender las bases químicas de la percepción aromática y gustativa de productos complejos. Este interés le ha llevado al desarrollo tanto de estrategias y métodos para la caracterización de moléculas aromáticas y gustativas, como a la medición y modelización de la respuesta sensorial. Desde el punto de vista aplicado, su investigación persigue identificar y actuar sobre las claves químicas de la calidad sensorial de los productos a fin de mejorar y optimizar tanto los productos como sus procesos de producción.

Tengo la convicción de que la conferencia del profesor Vicente Ferreira, merecerá la mayor atención y el interés de esta Real Academia de Medicina.

Como nos enseña el profesor Hector Vallés, Académico Numerario, el olfato es un sentido primordial en la escala evolutiva del mundo animal hasta llegar a nosotros. En el Homo Sapiens la percepción de los distintos aromas se relaciona a través de complejas conexiones nerviosas, fundamentalmente relacionadas con el sistema límbico, con efectos y funciones tan dispares como el humor, el apetito, la percepción del peligro, la afectividad, el amor, el sexo o la memoria...

Muchas gracias al profesor Ferreira por aceptar la invitación de esta Academia.

Reitero mi agradecimiento a la RAM por haberme encomendado presentar a mi ilustre sobrino y ahijado.

Y gracias a todos ustedes por su atención.

He dicho.



## **EN BUSCA DE LA BASE QUÍMICA DEL AROMA, SABOR Y PLACER ASOCIADOS AL CONSUMO DE VINO**

Un viaje desde las moléculas químicas hasta las sensaciones vividas al disfrutar un vino, con el empeño de revolucionar una industria milenaria

El vino no es sólo la bebida que mayor número de sensaciones olfatosgustativas puede provocar, sino que tiene las sorprendentes capacidades tanto de constituir el escenario sensorial sobre el que fijamos experiencias asociadas a dicho consumo, como de evocar escenarios sensoriales pasados relacionados o no con su consumo. Las razones por las que esto es así hay que buscarlas en la naturaleza de las percepciones sensoriales generadas como respuesta a los estímulos químicos; esto es, en la naturaleza de las percepciones sensoriales producidas por los sentidos del olfato, del gusto y la quemoestésis.

Los denominados “sentidos químicos” constituyen el tronco primigenio de la percepción sensorial de los seres vivos más primitivos; aquéllos cuya supervivencia dependía de su capacidad para interactuar con un medio líquido cuya composición no podían controlar, pero debían conocer para reaccionar rápidamente a aquellos cambios con implicación en su supervivencia. Dichos sentidos siguen desarrollando funciones muy importantes en los seres superiores y conservan una relación especial con la amígdala y el sistema límbico. Por su parte las moléculas sensoactivas son de facto comunicadores moleculares, lo que a menudo implica bioactividad e incluso capacidad para incidir en procesos y estados fisiológicos. El vino es rico en todo este tipo de moléculas e incluye un elenco muy sofisticado de moléculas aromáticas, gustativas y quemoestésicas que son las finalmente responsables de la percepción.

A lo largo de nuestra investigación acerca del aroma y sabor del vino, hemos podido no sólo identificar casi todas las moléculas sensorialmente relevantes del mismo, cuanto decodificar el conjunto de reglas que determinan las propiedades sensoriales ligadas a una determinada composición. Más recientemente hemos además identificado los procesos químicos y físico-químicos que explican algunos de los misteriosos cambios en las propiedades sensoriales de este producto. Este conocimiento permite una relectura completa de los procesos de elaboración del vino.



SESIÓN CIENTÍFICA CONJUNTA  
REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y AULA MONTPELLIER  
DEL DÍA 17 DE MARZO DE 2016

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

TRATAMIENTO  
DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.  
EVOLUCIÓN DE PARADIGMAS

POR EL

EXCMO. SR. D. JOAQUÍN POCH BROTO  
PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

BIENVENIDA POR EL

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



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 7 DE ABRIL DE 2016

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

ANIMALES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE.  
UNA HERRAMIENTA PARA EL AVANCE  
DEL CONOCIMIENTO BIOMÉDICO

POR EL  
ILMO. SR. D. JESÚS DE LA OSADA GARCÍA  
ACADÉMICO DE NÚMERO  
DE LA ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”.  
CATEDRÁTICO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA FACULTAD  
DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

PRESENTADO POR LA  
ILMA. SRA. D<sup>a</sup>. CARIDAD SÁNCHEZ ACEDO  
ACADÉMICA DE NÚMERO



Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,  
Dignísimas Autoridades, Ilustrísimos Seres Académicos, Señoras y Señores.

Agradezco a la Real Academia de Medicina de Zaragoza y en particular al Presidente y a la Junta de Gobierno, la confianza depositada en mi persona al designarme su representante en este acto, por el privilegio que supone presentar al doctor D. Jesús de la Osada, catedrático de Bioquímica y Biología molecular en nuestra Universidad y científico de reconocido prestigio internacional.

Conocemos al doctor de la Osada desde su incorporación en el departamento de Bioquímica y Biología molecular de la Facultad de Veterinaria y hemos seguido su trayectoria científica, como universitario que ha llegado a la cátedra después de una sólida formación, por lo cual trataré de hacer una breve exposición de su sólida y fecunda actividad científica, lo cual no es tarea fácil, teniendo en cuenta los numerosos méritos que en él concurren.

El Doctor de la Osada, nació el año 1958 en Santa Cruz de la Sarsa, municipio de la provincia de Toledo situado al noreste de la denominada Mesa de Ocaña y al sur del río Tajo, en el seno de una familia de hidalgos manchegos con orígenes aragoneses a través de su tatarabuelo materno.

Después de cursar la enseñanza primaria en esta localidad manchega se trasladó al Instituto Francisco Ruiz Jarabo, de Tarancón, en Cuenca, donde cursó el bachillerato y en 1975 inicia los estudios universitarios en la Universidad Complutense obteniendo brillantemente el título de Licenciado en Farmacia en 1980.

A partir de este momento ingresa como residente, primero en el laboratorio de Microbiología clínica del Hospital de la Cruz Roja en Madrid y un año más tarde en el laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Puerta de Hierro, obteniendo en 1985 el título de especialista en Bioquímica Clínica por la Universidad Autónoma de Madrid. Este mismo año es nombrado supervisor del Laboratorio de Bioquímica Clínica y profesor colaborador del departamento de Bioquímica y Biología molecular de la Facultad de Farmacia en la Universidad Complutense, cargos que desempeña hasta 1987.

Durante este período inicia su trabajo de tesis doctoral sobre “Metabolismo de fosfolípidos en la cirrosis inducida por tioacetamida. Efecto de la S-adenosil -L- metionina”, bajo la dirección de la doctora Palacios Alaiz, profesora del departamento de Bioquímica de la Universidad Complutense y coordinadora del grupo de investigación en Hepatopatías Experimentales, obteniendo en 1988 el grado de doctor con la calificación de Sobresaliente cum laude y Premio Extraordinario.

En este mismo curso, se incorpora como profesor ayudante en el departamento de Bioquímica y Biología molecular de la Facultad de Veterinaria bajo la dirección del catedrático D. Manuel López Pérez, Rector Magnífico de nuestra Universidad durante los últimos ocho años, quien ha inculcado en sus discípulos la búsqueda de la excelencia profesional, porque como decía Ramón y Cajal, no es la cátedra lo que simboliza al maestro sino el tener escuela.

A partir de este momento el profesor de la Osada, hombre de grandes iniciativas e inquietudes, despliega una intensa trayectoria internacional, realizando estancias en prestigiosos centros de investigación, a fin de regresar con una formación sólida sobre la que edificar su futuro profesional y, en 1988, con una beca concedida por la Diputación General de Aragón, se incorpora durante un período de dos años y medio en el Research Human Nutrition de la Universidad de Tufts en Boston, con los doctores Schaefer y Ordovás, con quienes trabaja sobre la regulación de la expresión génica por efecto de la dieta y sus nutrientes. Precisamente estas investigaciones han servido para que el doctor D. Jose María Ordovás sea reconocido internacionalmente como uno de los investigadores vanguardistas fundador de la Nutrigenómica, como disciplina científica sobre los factores genéticos predisponentes de las enfermedades cardiovasculares.

Tras este período investigador, que indefectiblemente ha marcado su futuro científico, el profesor de la Osada, hombre modesto, sencillo, perseverante y con un gran afán de superación, se incorpora de nuevo en 1992 como profesor titular interino en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza y, un año más tarde, obtiene por oposición una plaza de profesor titular en el departamento de Bioquímica y Biología molecular, desarrollando una intensa actividad docente e investigadora.

Este mismo año, becado por la Internacional Atherosclerosis Society y por la Dirección General de Investigación Científica, se traslada al Departamento de Patología de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, para trabajar durante quince meses, como profesor asistente, con los prestigiosos doctores Nobuyo Maeda y Oliver Smithies, Premio Nobel de Medicina en 2007, con quien colaboró en el desarrollo de nuevos modelos animales de patología molecular, para estudiar los riesgos de las enfermedades cardiovasculares humanas.

Tras su regreso a la Universidad de Zaragoza, el prof. de la Osada continúa una intensa actividad docente e investigadora, porque la gota de agua horada la roca, no por su fuerza sino por su constancia (Publio Ovidio). En 1997, con una beca concedida por la Federation of European Biochemical Societies, realiza una estancia de cuatro meses en la Universidad de Leiden (Holanda), para trabajar en terapia génica y siete años más tarde se traslada al Departamento de Medicina de la Universidad de Harvard, en Boston, para continuar con la línea de investigación en dislipemias. Con esta sólida formación científica obtiene por oposición la cátedra de Bioquímica y Biología molecular en la Universidad de Zaragoza, cargo que viene desempeñando desde el año 2007, con dedicación exclusiva a la docencia e investigación.

La trayectoria científica del profesor de la Osada, hombre tenaz y paciente, ha sido de gran fecundidad, como lo demuestran los más de un centenar de artículos, publicados en las principales revistas de impacto dentro de su especialidad, que están recogidos en bases de datos internacionales con más de un millar de citas. Ha presentado 107 comunicaciones en Congresos y reuniones científicas internacionales y su actividad investigadora ha sido reconocida por la ANECA (Agencia Nacional de Evaluación Científica) con cuatro sexenios.

Ha participado en 23 proyectos de investigación y coordinado 45, y pertenece al Ciber (Centro de Investigación Biomédica en Fisiología de la Obesidad y de la Nutrición) del Instituto de Salud Carlos III, al Instituto Agroalimentario (IA2) y al de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS), siendo miembro del Comité Científico del mismo.

Desde el año 2003 dirige el Grupo de Investigación consolidado, reconocido por la Diputación General de Aragón: "Dieta Mediterránea y Aterosclerosis", centrado en el estudio de la dieta mediterránea y los mecanismos moleculares de protección del aceite de oliva frente a la aterosclerosis, mediante el uso de animales modificados genéticamente. Como resultado de sus

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

investigaciones ha registrado una patente sobre la utilización del aceite de orujo de centrifugación, como retardador de la aterosclerosis.

La actividad científica del doctor de la Osada es reconocida como evaluador en organismos nacionales e internacionales dedicados a la financiación de proyectos de investigación: ANEP, CICYT, FISS, FONCY( Argentina). Es evaluador de la Comisión europea y evaluador en los programas Gran Review de Austria y Gran Internacional Review de Irlanda y miembro del Comité de Expertos Internacionales para la evaluación de la actividad investigadora dependiente del Instituto Pasteur.

Asimismo, es evaluador de las Sociedades de Cardiología y de Aterosclerosis y ha sido Vicepresidente de la Sociedad española de Arterioesclerosis. Forma parte del comité editorial y es revisor de numerosas revistas científicas dentro de las de mayor impacto internacional en su especialidad. Es especialista en Química clínica por la Unión europea y, desde el año 2014, coordina el área científica de Ciencia y Tecnología de los Alimentos en la Agencia de Evaluación ANECA.

Esta ingente labor investigadora se corresponde necesariamente con una intensa actividad docente, en la que vierte su experiencia investigadora, porque la educación no consiste en llenar el cántaro, sino en encender el fuego. Buena prueba de ello, es la dirección de catorce tesis doctorales, que han obtenido la máxima calificación de Apto cum laude y quince trabajos de Master y fin de carrera. Ha publicado dieciséis capítulos de libros y ha impartido numerosas conferencias, cursos de doctorado y Master en Universidades, instituciones y sociedades científicas y actualmente desarrolla su actividad docente en los Grados de Biotecnología y de Veterinaria en la Universidad de Zaragoza.

Este brillante historial científico se ve refrendado con numerosos premios y distinciones concedidos por diversas entidades. Está en posesión del Premio Extraordinario del Doctorado y de los Premios Abelló y Comenje, concedidos por la Real Academia de Farmacia en 1987 y 1994 respectivamente.

Es Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España (2009) y desde el año 2010, es Académico de la Academia de Farmacia Reino de Aragón en la que pronunció su discurso de ingreso sobre "Aceite de oliva y prevención de la aterosclerosis".

En este breve pero intenso resumen, he tratado de plasmar ante todo la personalidad de un universitario vocacional que transmite sus inquietudes y conocimientos con entusiasmo, ya que posee las cualidades que deben adornar a un profesor: competencia científica, aptitudes pedagógicas, afán de superación, vocación, y entusiasmo, avalado todo ello por una sólida formación universitaria, con un amplio conocimiento como experto, reconocido internacionalmente, sobre los OMG, término con el que se describen los organismos vivos modificados mediante técnicas de ingeniería genética, tema sobre el que va a centrar su conferencia.

En 1973, Herbert Boyer y Stanley Cohen consiguieron transferir ADN de un organismo a otro (una bacteria) y en 1981 Frank Ruddle, Frank Constantini y Elizabeth Lacy inyectaron ADN purificado en un embrión unicelular de ratón demostrando la transmisión de material genético a las siguientes generaciones.

Un año más tarde, Richard Palmier y Martin Evans crean el primer ratón transgénico y en 1987, Mario Capecchi consigue la eliminación de un gen, creando el primer ratón knock-out. Además, en este mismo año, se describieron en ratón las células madre embrionarias, lo cual representó un avance fundamental en la biotecnología animal y supuso la concesión del Premio

Nobel de Medicina a los investigadores Mario Capecchi, Martín Evans y Oliver Smithies, por las aportaciones realizadas sobre células madre y manipulación genética. Sus investigaciones han permitido estandarizar una metodología capaz de obtener animales que padezcan enfermedades análogas a las humanas, sirviendo de modelo para la investigación de las mismas y la realización de pruebas preclínicas de medicamentos y terapia para combatir las en más de quinientas estirpes de ratones.

Hoy contamos con la presencia del doctor de la Osada, experto en la manipulación genética de ratones, por lo cual su conocimiento y dilatada experiencia nos permitirán descubrir el presente y esbozar el futuro de los animales modificados genéticamente, como herramienta para el avance del conocimiento biomédico.

Para concluir, tomo prestado el dicho popular "Detrás de todo gran hombre hay una gran mujer" para expresar mi reconocimiento a la doctora Doña María Victoria Martínez Gracia, a quien recuerdo como excelente alumna en la Licenciatura de Veterinaria, porque ha sabido comprender y apoyar la vocación de su esposo, a quien felicito en nombre de esta digna Corporación y en el mío propio, por su contribución a la ciencia, porque como dice Luis Pasteur la Ciencia es el alma de la prosperidad de las naciones y la fuente de vida de todo progreso .

He dicho.

## **ANIMALES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE. UNA HERRAMIENTA PARA EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO BIOMÉDICO**

### **INTRODUCCIÓN**

Desde la llegada del nuevo milenio, nuestra tecnología para generar secuencias de DNA ha alcanzado una madurez tal (1), que ya se han secuenciado 200.000 genomas humanos completos y otros ciento sesenta de vertebrados (2). Esta tendencia va a seguir con un crecimiento que los más prudentes cifran de lineal (3). Un nuevo acicate lo propicia, ya que los costes de secuenciación se han desplomado a poco más de 1200 € en el último año (4). Esto permite, a su vez, que el interés por secuenciar aumente, así como sus posibilidades para conocer aspectos tales como el fallo genético de un determinado tumor (5), la respuesta de un genoma a un ambiente y, con ello, a hacer realidad la medicina preventiva, predictiva, personalizada y participativa (6, 7).

A pesar de esta capacidad para desentrañar genomas, aún no sabemos qué contiene y para qué sirven muchos de sus elementos. Sigue siendo válida la paradoja expuesta por el periodista del *The Economist*, Matt Ridley, quien al analizar un segmento cualquiera de un cromosoma, observó que sólo se presentan las enfermedades vinculadas al mismo (8). Aún no están delimitadas en nuestro genoma la inteligencia, la simpatía, la ilusión o la compasión, a título de ejemplo. Algo falla, si todo nuestro conocimiento del genoma se restringe a situar fallos y eso indica nuestra profunda ignorancia o nuestro aprendizaje a base de errores. Esta misma estrategia subyace en las más modernas técnicas de ingeniería genética, que se van puliendo para ser más específicas y con menos efectos secundarios.

Hace ya un tiempo, conocemos que un gen codifica para una o varias proteínas, en la mayoría de los casos (9). La forma de averiguar la función de ese gen es la observación de las consecuencias del acúmulo de dicha proteína o de su carencia. Cuando, con este enfoque, se pretende conocer la función de la proteína codificada en un organismo, surge inexorablemente la generación de los animales modificados genéticamente. En este sentido, la producción de éstos adopta dos versiones: una determinada proteína se produce o “sobreexpresa” en grandes cantidades (animales transgénicos propiamente dichos), o se elimina la producción de la proteína concreta y se generan animales carentes de esa proteína, también denominados deficientes o “knock-out” (10). Ambas posibilidades permiten definir el papel de una proteína cualquiera en los procesos celulares o extracelulares en los que interviene y su repercusión a nivel del organismo, ya sea por su exceso en el primer caso, o por su defecto, en el segundo (11).

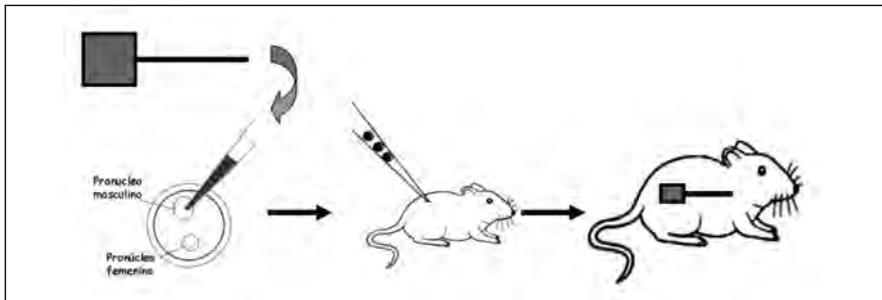
### **Animales transgénicos de sobreexpresión.**

Si se añade material genético, ADN, a esa especie, se genera un animal modificado genéticamente de sobreexpresión. En este caso, el nuevo ADN se suma como extra al existente en el animal. En la mayoría de los casos, el nuevo ADN se integra como múltiples copias de ese fragmento que se pretende introducir. Por lo tanto, las proteínas generadas por este nuevo ADN

aparecerán sobreexpresadas en la misma proporción que el número de moléculas de ADN que se han incorporado al nuevo individuo.

Dada la facilidad del trabajo con DNA, se puede conseguir mediante técnicas de Biología Molecular obtener el DNA codificante para un determinado gen (12), o bien adquirirlo de empresas que han preparado las colecciones de todos los genes humanos, murinos o de rata (Genecopoeia, Life Technologies, Origene...). Para conseguir que el gen sea funcional ha de llevar un promotor y una secuencia de poliadenilación, se transferirán múltiples copias del DNA codificante para el gen en cuestión y se investigarán sus consecuencias.

Para preparar los animales, se ha de extraer el cigoto de una hembra recién fecundada y convenientemente anestesiada para evitarle todo sufrimiento. En la zona del pronúcleo masculino del cigoto, se transferirá la solución del DNA mediante un dispositivo de microinyección. Se deben inyectar el mayor número posible de cigotos para tener mayores probabilidades de éxito. Los cigotos inyectados que aparecen sanos se transfieren a una hembra que ha copulado con un macho estéril. Esta hembra se denomina pseudogestante, por el hecho de que, al copular, desarrolla los primeros mecanismos de mantenimiento de los embriones en su interior, a pesar de que no existe embarazo real. El hecho se aprovecha para implantarle los embriones que nosotros hemos manipulado en el laboratorio. Cuando nazcan las crías, se analizará la proteína de interés, y esto nos indicará que nuestro experimento se ha hecho realidad (13). Este proceso se resume en la Figura 1.



**Figura 1.** Esquema que representa las etapas para preparar un animal transgénico de sobreexpresión.

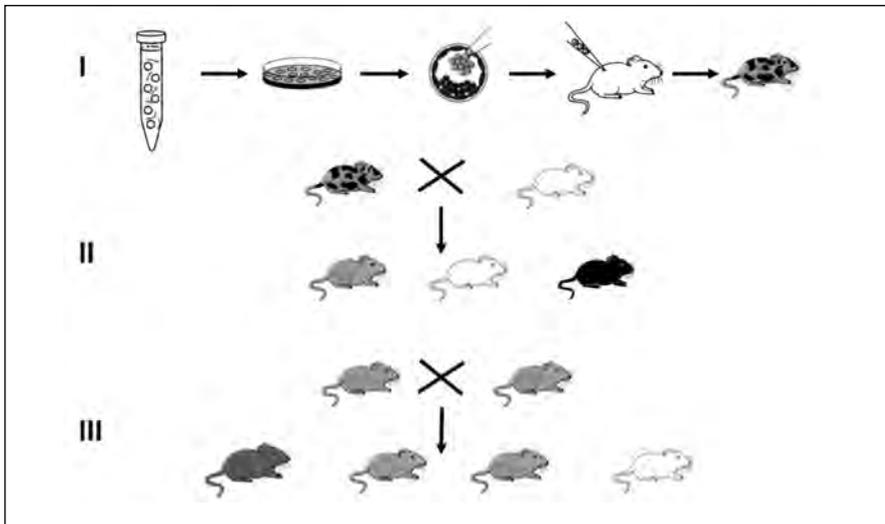
Con este planteamiento, es posible preparar transgénicos de sobreexpresión en diversas especies y así se han obtenido ratones (14), ratas, conejos, cerdos, cabras, ovejas (15) y primates (16). E incluso el famoso salmón gigante, de reciente aprobación para el consumo humano por la agencia de alimentos y medicamentos norteamericana FDA (17).

#### **Animales modificados de supresión.**

Esta segunda modalidad de desarrollo de animales modificados con genes suprimidos o “knock-out”, es más compleja, ya que se han de inactivar de una forma precisa las dos copias del DNA de un gen. Este fenómeno de inactivación se puede llevar a cabo por adición de un fragmento de DNA preparado en el laboratorio que reemplace al gen original por recombinación homóloga. El fenómeno es extraordinariamente poco frecuente y debe hacerse con gran número de células para que exista la posibilidad de encontrar un evento positivo. En este caso, necesitamos poder cultivar en el laboratorio las primeras células embrionarias totipotenciales (ES) que dan lugar al embrión (10, 11). Hasta el año 2008, esto solo se había logrado en ratón. En ese año se prepararon de rata (18) y más recientemente, de primates (19).

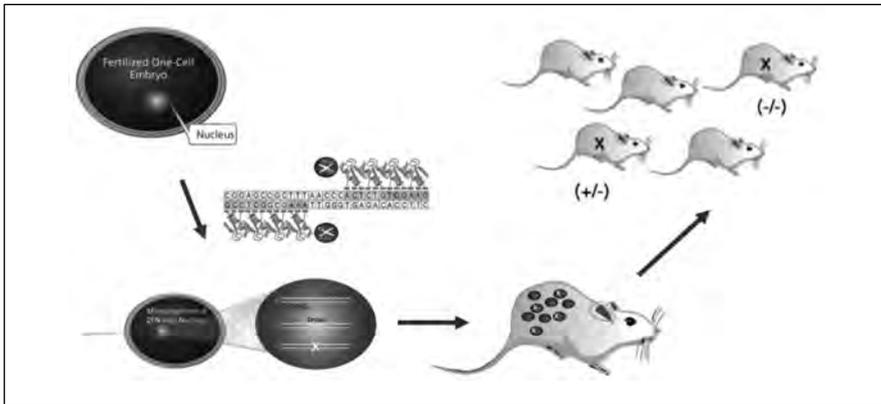
En la preparación de estos animales, el DNA que dirige la producción de la proteína de interés y que tenemos en el laboratorio, lo preparamos para que actúe como un proyectil, en el sentido de que penetre en las células ES y destruya el DNA original de esas células. En el laboratorio cultivamos las ES y, con el proyectil, les destruimos ese DNA. Se han de seleccionar y recoger las células en las que ocurre este fenómeno. Tras esto, estas células embrionarias darán lugar a individuos sin ese producto génico. Las células ES, para que den lugar a un individuo, han de ser introducidas en un embrión en desarrollo en la etapa de blastocisto. Este embrión mixto con células suyas (por ejemplo de un ratón con pelo negro) y las ajenas (células que producen ratones con otro color de pelo) se sitúa en el útero de una madre pseudogestante. Al nacer esta cría será mezcla de color negro y parches de otro color. Estas crías híbridas se denominan quimeras. Nos interesa que sean fértiles y que pasen a la descendencia la ausencia del gen. Las quimeras se aparean con animales normales y en su descendencia aparecerán animales negros y animales sin una proteína. Estos últimos son los animales que nosotros queríamos preparar. Animales a los cuales les hemos suprimido el gen de la proteína de interés. Un esquema ilustrativo del proceso se refleja en la Figura 2.

En ambos casos de modificación de sobreexpresión o supresión, como se comentará más adelante, se ha simplificado el procedimiento con amplias perspectivas tecnológicas y sin más límites que la imaginación, los recursos y las consideraciones de bienestar de los animales.



**Figura 2.** Preparación de animales modificados genéticamente de supresión. I, obtención de la quimera, II transmisión de la quimera y III obtención del animal homocigoto.

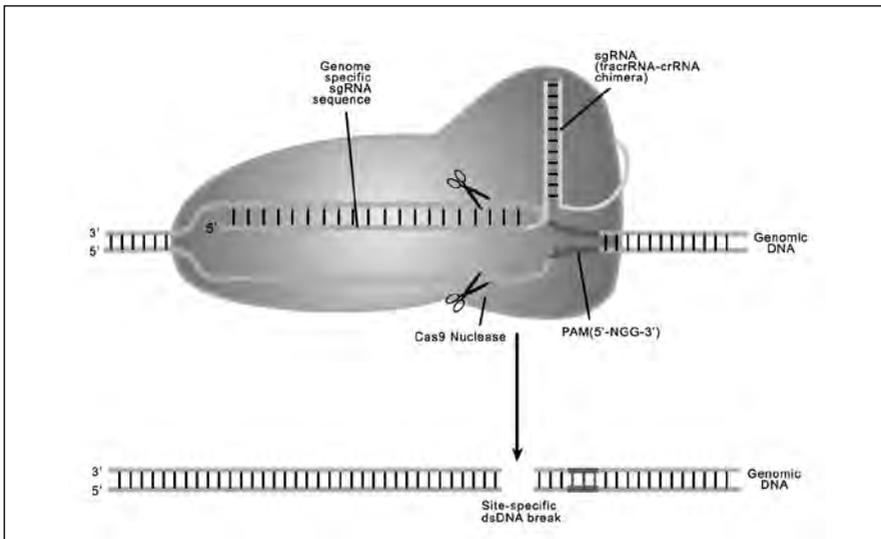
En 2009, se descubrieron herramientas que incrementan la frecuencia de recombinación homóloga mediante la utilización de tijeras moleculares que cortan el DNA en sitios predeterminados (20). La primera modalidad de tijeras fue el empleo de las nucleasas de dedos de Zinc unidas a nucleasas. Al romper las dos cadenas de la hebra de DNA, es más fácil la incorporación del DNA exógeno y, mediante su uso, ya no es necesario utilizar células ES, porque la recombinación homóloga ocurre alrededor del 10%. Se pueden utilizar cigotos de todas aquellas especies en que no se han cultivado las ES, tal como se representa en la Figura 3.



**Figura 3.** Preparación de animales modificados genéticamente de supresión, mediante inyección en pronúcleo mediante el empleo de nucleasas de dedo de zinc. Adaptado de (20).

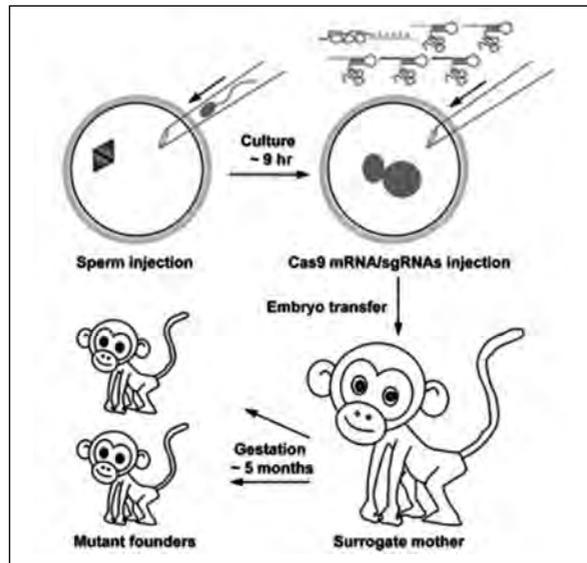
A partir de entonces, la generación de animales carentes de genes es ahora universal. De este modo, se han generado ratas (20), conejos (21) y cerdos (22).

Sin embargo, será en el año 2012 cuando una nueva mejora tecnológica trae una nueva explosión de la transgénesis, con la llegada de la CRISPR/cas9 (23). CRISPR (Clustered, Regularly Interspaced, Short Palindromic Repeats)-Cas (CRISPR- associated). Cas9 es una nucleasa que reconoce una horquilla de RNA y corta el DNA donde se halla dicha horquilla. Con un fragmento de RNA sonda unida a la horquilla, se puede guiar a la nucleasa a cualquier punto del genoma tal como se refleja en la figura 4.



**Figura 4.** Corte del genoma por la nucleasa cas9 unida una horquilla de RNA y anclada en un punto del genoma mediante la secuencia de la guía de RNA. Adaptado de (23).

Ahora es posible cortar el DNA con muy poca inversión de tiempo y dinero. No hay que preparar las nucleasas unidas a dedos de Zinc para cada gen. La cas9 reconoce una guía de RNA y, donde ésta es complementaria del DNA, corta la cadena. Las guías para todos los genes están disponibles comercialmente (GeneCopoeia). Mediante esta nueva mejora se han preparado primates carentes de genes, tal como se ilustra en la Figura 5 (24). La primera manipulación del genoma humano germinal se hizo mediante esta técnica, en China, en embriones desechados de fertilización in vitro (25) y recientemente ha sido aprobada por la Human Fertilisation and Embryology Authority británica, para investigar el fracaso reproductivo de los embriones de fertilización en los primeros 14 días de desarrollo (26).



**Figura 5.** Preparación de animales modificados genéticamente de supresión mediante inyección en pronúcleo mediante el empleo de Cas9 y las guías de RNA. Adaptado de (24).

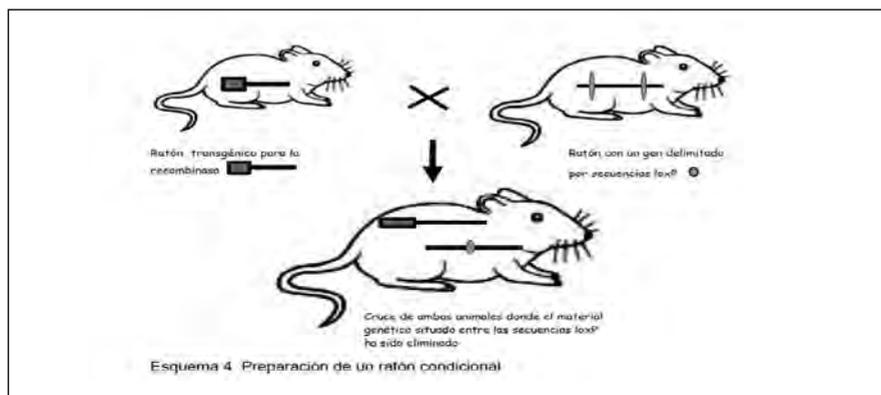
La posibilidad de cortar el genoma con máxima precisión simplifica enormemente la generación de animales carentes de un gen y permite obviar el problema de integración al azar de los transgénicos de sobreexpresión, ya que se pueden ubicar en loci activos y seguros del genoma, como AAV del cromosoma 19 humano (27) o el ROSA26 del ratón o rata (28).

#### **Animales transgénicos condicionales.**

Un problema que presentan los animales modificados genéticamente, tanto de sobreexpresión como de supresión, es que la carencia o excesiva producción de la proteína, impidan el normal desarrollo embrionario del animal y, por tanto, la imposibilidad de disponer del animal adulto (29).

Mediante un nuevo diseño experimental, el animal modificado de sobreexpresión o supresión no es tal si no se induce la acción del sistema que dispara la acción del transgen en un momento de la vida del animal. Normalmente al gen se le modifica mediante su marcaje con secuencias loxP a ambos extremos del material que se pretende eliminar (Figura 6). La eliminación de dicho material lo lleva a cabo la recombinasa Cre que lleva otro animal (30). Dicha

recombinasa, según su promotor, se puede conseguir que se exprese en cualquier tejido y en respuesta a determinadas condiciones, como la administración de tetraciclina, cumano, etc (31). Sólo cuando la recombinasa sea activa y esté en presencia de un genoma acotado por secuencias loxP, se llevará a cabo la eliminación del elemento de DNA comprendido entre las secuencias loxP. Con este tipo de estrategia y controlando la expresión de la CRE en un tejido concreto, se puede lograr la inducción o supresión de un gen en ese tejido particular y en momento determinado de la vida del individuo. Esta es la opción para lograr animales carentes de genes que son letales en el desarrollo embrionario.



**Figura 6.** Preparación de animales modificados genéticamente condicionales mediante el empleo de la recombinasa CRE y el empleo de secuencias LoxP. Adaptado de (30).

#### Posibilidades futuras.

La previsible necesidad de conocer la función in vivo de todas las proteínas descubiertas al conocer la secuencia del genoma humano, hace que las expectativas de desarrollo de animales en los próximos años sean inmensas.

La potencialidad y la madurez alcanzada por la tecnología de la transgénesis permite la obtención de miles de animales y está modelando nuestro conocimiento de la patología molecular de una manera espectacular. En esta presentación nos centraremos en nuestra experiencia en el campo de la aterosclerosis.

#### Animales modificados genéticamente en el estudio de la aterosclerosis.

A título de ejemplo, el ratón presente en la naturaleza era un pésimo modelo para el estudio de la aterosclerosis, ya que posee poca o nula predisposición natural para el desarrollo espontáneo de la misma. Ha sido precisamente la generación de dos ratones modificados genéticamente, que presentan lesiones vasculares complejas, lo que ha permitido disponer de un sistema de referencia para evaluar la progresión o el retraso de la enfermedad vascular en presencia de diferentes proteínas o agentes ambientales. Estos ratones, sin los cuales todo este progreso hubiera sido imposible, son: En primer lugar, el animal carente de la apolipoproteína E (APOE-KO) (32) y, en segundo lugar, el carente del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDLR-KO) (33). En ellos se ha desarrollado una metodología estandarizada para evaluar el grado de lesión aterosclerótica, lo que permite cuantificar exactamente la contribución de un determinado agente.

La generación de un ratón carente de la apolipoproteína E ha sido una de la más importantes contribuciones al avance de la arteriosclerosis en la última década. La ausencia de la apolipoproteína E impide que las partículas remanentes de quilomicrones y VLDL puedan eliminarse, acumulándose en el plasma y en el espacio subendotelial. El ratón deficiente en apo E desarrolla aterosclerosis espontánea con una dieta normal y presenta la misma secuencia de formación de la lesión que la establecida en otros modelos animales y en humanos. La complejidad de las lesiones en el ratón deficiente en apo E, la facilidad de producción de las mismas de forma espontánea y la semejanza del modelo a la enfermedad humana, lo convierten en un sistema atractivo para estudiar los determinantes, tanto ambientales como genéticos, de la aterosclerosis (32, 33).

En cuanto al estudio de la influencia de factores ambientales, hay que destacar la dieta como uno de sus más importantes componentes. En este sentido, el empleo del ratón carente de la apolipoproteína E está suministrando una importante valoración biológica de la influencia de los diferentes componentes de la dieta en el desarrollo de la arteriosclerosis y de los mecanismos implicados. Nuestro grupo está interesado en la investigación de la dieta mediterránea y ha dedicado gran parte de su esfuerzo en los últimos años a conocer la acción de los componentes de la misma. A título de ejemplo recogeré los resultados de dos estudios: uno de ellos con aceite de oliva virgen extra y el otro con una mezcla de frutos secos.

En un estudio llevado a cabo con este animal, sometido a diferentes dietas con los aceites más utilizados en nutrición humana y con bajo contenido de colesterol, se observó que el consumo de aceite de oliva virgen extra disminuía la lesión aterosclerótica y que dicho efecto no era debido exclusivamente al consumo de ácido oleico, ya que el consumo de girasol con alto contenido de este ácido graso no surtía el mismo efecto (34).

En el segundo caso se investigó el efecto antiaterosclerótico de una mezcla de frutos secos compuesta de nueces, avellanas y almendras, el cual se encontró fundamentalmente en hembras (35).

Resulta interesante que los resultados obtenidos en el modelo animal de ratón carente del gen de la apolipoproteína E, para ambos componentes de la dieta mediterránea, han sido corroborados en humanos (36, 37). Ello indica que la generación de modelos animales que reproducen la patología humana es un excelente complemento para avanzar en el conocimiento de la aterosclerosis y sus determinantes ambientales, tal como se ha mostrado, y, en definitiva, en el avance del conocimiento biomédico, ya que permitirán explorar el alcance de una variante génica en múltiples circunstancias ambientales.

### CONCLUSIONES:

1. Los animales modificados genéticamente son una herramienta de trabajo para abordar el estudio de los componentes ambientales en el desarrollo de la aterosclerosis y de otras patologías en un tiempo razonable.
2. La información recogida está abriendo nuevas puertas para estudios nuevos, a la vez que permite explicar, desde un punto de vista molecular, los hallazgos nutricionales y epidemiológicos.
3. Es previsible que, en un futuro, toda esta información pueda utilizarse para predecir el alcance de una determinada mutación en un entorno genómico y ambiental.

### AGRADECIMIENTOS:

El trabajo de investigación del grupo del autor está financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad—Fondo Europeo de Desarrollo Regional (2013-41651R), el Fondo Social Europeo—Gobierno de Aragón (B-69) y el CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), como iniciativa del Instituto de Salud Carlos SCIII. El autor es miembro del Instituto Universitario de Investigación Agroalimentario de Aragón (IA2) y del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.

### REFERENCIAS:

1. Mardis ER. A decade's perspective on DNA sequencing technology. *Nature*. 2011;470(7333):198-203.
2. NCBI. Map Viewer Home 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/map-view/>. Acceso 1 marzo 2016
3. Stephens ZD, Lee SY, Faghri F, Campbell RH, Zhai C, Efron MJ, et al. Big Data: Astro-nomical or Genomical? *PLoS Biol*. 2015;13(7):e1002195.
4. Wetterstrand KA. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP) 2016. Available from: [www.genome.gov/sequencingcosts](http://www.genome.gov/sequencingcosts). Acceso 1 marzo 2016
5. Kumar-Sinha C, Kalyana-Sundaram S, Chinnaiyan AM. Landscape of gene fusions in epithelial cancers: seq and ye shall find. *Genome Med*. 2015;7: 129.
6. Loscalzo J, Barabasi A-L. Systems Biology and the Future of Medicine. Wiley interdisciplinary reviews Systems biology and medicine. 2011;3(6):619-27.
7. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and Drug Response. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(12):1144-53.
8. Ridley M. *Genoma: La autobiografía de una especie en 23 capítulos*. Madrid: Taurus; 2000.
9. Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann AAF, Levine M, Losick RM. *Molecular Biology of the Gene*. 7 edition ed: Benjamin Cummings; 2013.
10. Joyner AL. *Gene targeting*. 2 ed. Hames BD, editor. Oxford: Oxford University Press; 2000.
11. Osada J, Maeda N. Preparation of knockout mice. *Methods Mol Biol*. 1998;110:79-92.
12. Green MR, Sambrook J. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Fourth Edition ed: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2012.
13. Behring R, Gertsenstein M, Nagy KV, Nagy A. *Manipulating the mouse embryo*. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2014.
14. Palmiter RD, Brinster RL, Hammer RE, Trumbauer ME, Rosenfeld MG, Birnberg NC, et al. Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallo-thionein-growth hormone fusion genes. *Nature*. 1982;300:611-5.
15. Hammer RE, Pursel VG, Rexroad CE, Wall RJ, Bolt DJ, Ebert KM, et al. Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection. *Nature* 1985;315:680-3.

16. Chan AWS, Chong KY, Martinovich C, Simerly C, Schatten G. Transgenic Monkeys Produced by Retroviral Gene Transfer into Mature Oocytes. *Science*. 2001;291(5502):309-12.
17. FDA. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/GeneticEngineering/GeneticallyEngineeredAnimals/ucm280853.htm>. Acceso 1 marzo 2016
18. Buehr M, Meek S, Blair K, Yang J, Ure J, Silva J, et al. Capture of authentic embryonic stem cells from rat blastocysts. *Cell*. 2008;135(7):1287-98.
19. Tachibana M, Sparman M, Ramsey C, Ma H, Lee HS, Penedo MC, et al. Generation of chimeric rhesus monkeys. *Cell*. 2012;148(1-2):285-95.
20. Geurts AM, Cost GJ, Freyvert Y, Zeitler B, Miller JC, Choi VM, et al. Knockout rats via embryo microinjection of zinc-finger nucleases. *Science*. 2009;325(5939):433.
21. Flisikowska T, Thorey IS, Offner S, Ros F, Lifke V, Zeitler B, et al. Efficient Immunoglobulin Gene Disruption and Targeted Replacement in Rabbit Using Zinc Finger Nucleases. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e21045.
22. Hauschild J, Petersen B, Santiago Y, Queisser A-L, Carnwath JW, Lucas-Hahn A, et al. Efficient generation of a biallelic knockout in pigs using zinc-finger nucleases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(29):12013-7.
23. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-21.
24. Niu Y, Shen B, Cui Y, Chen Y, Wang J, Wang L, et al. Generation of Gene-Modified Cynomolgus Monkey via Cas9/RNA-Mediated Gene Targeting in One-Cell Embryos. *Cell*. 2014;156(4):836-43.
25. Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & Cell*. 2015;6(5):363-72.
26. Siddique H. British researchers get green light to genetically modify human embryos 2016. Available from: <https://www.theguardian.com/science/2016/feb/01/human-embryo-genetic-modify-regulator-green-light-research>. Acceso 1 marzo 2016
27. Sadelain M, Papapetrou EP, Bushman FD. Safe harbours for the integration of new DNA in the human genome. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(1):51-8.
28. Zambrowicz BP, Imamoto A, Fiering S, Herzenberg LA, Kerr WG, Soriano P. Disruption of overlapping transcripts in the ROSA<sup>cre</sup> gene trap strain leads to widespread expression of  $\beta$ -galactosidase in mouse embryos and hematopoietic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(8):3789-94.
29. Jackson IJ, Abbott CM. *Mouse Genetics and Transgenics*. . Oxford: Oxford University Press; 2000.
30. Nagy A. Cre recombinase: The universal reagent for genome tailoring. *Genesis*. 2000;26(2):99-109.
31. Gossen M, Bujard H. Tight control of gene expression in mammalian cells by tetracycline-responsive promoters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(12):5547-51.

32. Osada J, Joven J, Maeda N. The value of apolipoprotein E knockout mice for studying the effects of dietary fat and cholesterol on atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11(1):25-9.
33. Sarria AJ, Surra JC, Acín S, Carnicer R, Navarro MA, Arbonés-Mainar JM, et al. Understanding the role of dietary components on atherosclerosis using genetic engineered mouse models. *Frontiers in Biosciences*. 2006;11:955-67.
34. Calleja L, Paris MA, Paul A, Vilella E, Joven J, Jimenez A, et al. Low-cholesterol and high-fat diets reduce atherosclerotic lesion development in ApoE-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2368-75.
35. Surra JC, Barranquero C, Torcal MP, Orman I, Segovia JC, Guillén N, et al. In comparison with palm oil, dietary nut supplementation delays the progression of atherosclerotic lesions in female apoE-deficient mice. *British Journal of Nutrition*. 2013;109(02):202-9.
36. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
37. Sala-Vila A, Romero-Mamani ES, Gilabert R, Nunez I, de la Torre R, Corella D, et al. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet: a substudy of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(2):439-45.

SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 21 DE ABRIL DE 2016

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

INTERACCIÓN CARDIORRENAL  
EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA:  
EL RETORNO DE LA CLÍNICA

POR EL  
PROF. DR. D. JUAN IGNACIO PÉREZ CALVO  
PROFESOR TITULAR DE SEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.  
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL CLÍNICO  
UNIVERSITARIO “LOZANO BLESÀ” DE ZARAGOZA

PRESENTADO POR EL  
ILMO. SR. D. IGNACIO FERREIRA MONTERO  
ACADÉMICO DE NÚMERO



Excelentísimo señor Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, excelentísimos e ilustrísimos señoras y señores académicos, dignísimas autoridades, compañeros y amigos, señoras y señores:

Vaya en primer lugar mi sincero agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Academia, que me ha designado para presentar ante todos ustedes al conferenciante de hoy, el profesor doctor Juan Ignacio Pérez Calvo, designación que tal vez esté fundamentada en el simple hecho de haber tenido la oportunidad de seguir de cerca, durante casi tres décadas, su ascendente trayectoria personal y científica en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de nuestra Universidad, así como en nuestras compartidas y cotidianas tareas asistenciales, en el Hospital Clínico Universitario de esta ciudad.

Permítanme ocupar unos diez minutos de su atención, en los que trataré de glosar la obra de nuestro conferenciante. Obra que, ya en el trance de convertirse en ingente, es —por ello— sumamente difícil de ser glosada. Intentémoslo, al menos.

El doctor Pérez Calvo nació hace cincuenta y ocho años en la localidad de Arnedo, provincia de Logroño, en la antigua Castilla la Vieja, y actual Comunidad Autónoma de La Rioja, en una familia de clase media, “abierto” para la mentalidad de la época, en la que fue educado en la responsabilidad, y— según sus propias palabras—también en la autonomía e independencia.

Cursó la enseñanza obligatoria en las Escuelas Nacionales, y el bachillerato en el instituto público “Marco Fabio Quintiliano”, en la Sección delegada de Calahorra.

Como muchos de nosotros, estudió la carrera de Medicina, movido inicialmente por su vocación por las Ciencias de la Vida, es decir por la Biología.

Al fin y al cabo la Medicina es una ciencia biológica, y en el médico se reúnen el interés por la biología y el deseo de ayudar a los demás. En la medicina práctica domina el deseo o la disposición de ayudar a los demás, en tanto que en la investigación médica puede ser más determinante el afán de profundizar en una ciencia biológica, aunque, en todo caso, ambas mentalidades—la biológica y la humanitaria— están presentes en cada médico, con diferentes grados y matices, o al menos en cada médico que lo sea por verdadera vocación. Y es que, a mi modo de ver, el médico es un biólogo vocacional, que al encontrarse con la enfermedad, descubre al hombre enfermo, que lo eleva hacia el deseo, intelectual y compasivo de conocerlo, estudiarlo, y prestarle su ayuda con el fin primordial, como resumen los franceses Bèrard y Gubler, al referir la esencia de la profesión médica, de curar—a veces—, aliviar—casi siempre— y consolar—en todo caso—.

Se licenció en Medicina y Cirugía, con excelentes calificaciones, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza en 1981.

Doctor en Medicina—con sobresaliente Cum Laude— por la misma universidad en 1986.

Realizó la Residencia en Medicina Interna, por el programa de formación MIR entre 1982 y 1986 en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

Su brillante currículum asistencial se puede resumir: Médico Adjunto y Especialista Facultativo de Área desde 1986 en diversos hospitales, hasta recalar en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza en 1990.

En este hospital ascendió a Jefe de Sección en 1995 y a Jefe de Servicio en 2011.

Jefe de Estudios del hospital Clínico Universitario de Zaragoza entre 1998-1999.

Realizó una Estancia de formación en la terapia de la enfermedad de Gaucher en 1993, en el Mount Sinai Medical Center de Nueva York.

Aspectos docentes: Desde su incorporación como Médico Adjunto al HCU de Zaragoza, fue Profesor Asociado Médico, de 1990 a 2011.

Profesor Colaborador del programa de intercambios de estudiantes de ZAIEME (Comité Local de Zaragoza), miembro de la International Federation of Medical Student Association desde 1991.

Profesor Titular de Universidad. Nombramiento desde 2011.

#### **Actividad investigadora:**

Ha dirigido 19 Tesis Doctorales y otras más que se encuentran en curso.

Es autor de varios libros de su especialidad, así como editor y autor de capítulos en otros más.

Ha publicado más de 120 artículos en revistas relevantes de la especialidad.

Ha presentado más de 150 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

Ponente en congresos de la especialidad, cursos de doctorado, formación continuada y reuniones locales, regionales, nacionales e internacionales sobre insuficiencia cardíaca o enfermedades lisosomales.

Investigador principal o colaborador en varios proyectos financiados por las autoridades sanitarias, universitarias o la industria privada.

Responsable del Grupo de Investigación en Insuficiencia Cardíaca del Programa de Investigación Cardiovascular del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Reconocido como “grupo de investigación emergente” desde 2009.

Investigador principal del proyecto: “Grupo cooperativo de investigación mediante paneles de BIO-Marcadores en el análisis pronóstico de Insuficiencia Cardíaca (BIOMIC).”

#### **Actividad editorial:**

Editor Asociado de Revista Clínica Española (desde 2015).

Miembro del Comité Editorial de la revista Journal of Applied Research desde 2006.

#### **Revisor de revistas de ámbito nacional e internacional:**

Med Clin (Barc); International Journal of Medical Sciences; Revista Clínica Española; International Journal of Cardiology; European Journal of Internal Medicine; JACC Heart Failure, entre otras.

#### **Actividades de carácter educacional y formación continuada:**

Director de las Jornadas de actualización en Insuficiencia Cardíaca (2004 a 2014).

Co-Director del Master nacional de Insuficiencia Cardíaca (Primera edición 2012; segunda edición 2016) patrocinado por la SEC y la SEMI.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Su conferencia de hoy lleva por título “Interacción cardiorenal en la insuficiencia cardíaca. El retorno de la clínica”, título sumamente provocativo, si se tiene en cuenta que el doctor Pérez Calvo es un gran experto en marcadores humorales de la enfermedad.

Para concluir, permítanme un breve comentario sobre la personalidad de nuestro invitado:

El doctor Pérez Calvo atesora un gran número de cualidades positivas. Así lo hemos visto muchos, a lo largo de varias décadas de proximidad en las tareas profesionales.

Me pregunto a veces ¿tiene algún defecto el doctor Pérez Calvo? Estoy seguro de que él mismo, en su innata humildad, nos sugeriría algunos. Yo solo vislumbro uno que quiero nombrar, aun aceptando el riesgo de equivocarme: El doctor Pérez Calvo es un perfeccionista. Aunque también me pregunto: ¿Es acaso defecto el buscar la perfección en nosotros mismos y procurarla en nuestra vida, en nuestro entorno y en nuestro trabajo?...

Si esta querida institución hubiera invitado a hacer la presentación del doctor Pérez Calvo—en vez de a este profesor jubilado— a don Pedro Calderón de la Barca, poeta, dramaturgo, caballero de la Orden de Santiago, sacerdote, y también soldado, describiría de este modo las cualidades del ponente...:

El buen trato, la verdad,  
la firmeza, la lealtad,  
el honor, la bizarría,  
el crédito, la opinión,  
la constancia, la paciencia,  
la humildad y la obediencia,  
fama, honor y vida son...

Muchas gracias, doctor Pérez Calvo, por haber aceptado la invitación de esta Real Academia de Medicina de Zaragoza.

Gracias a todos ustedes por su atención.

He dicho



## INTERACCIÓN CARDIORRENAL. EL RETORNO DE LA CLÍNICA

La relación entre la disfunción renal y el aparato circulatorio se conoce desde comienzos del siglo XIX. A pesar de que hasta el 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) pueden tener grados variables de enfermedad renal crónica (ERC), sorprendentemente la relación tan estrecha y significativa entre ambas entidades no empezó a conocerse con algo de detalle hasta comienzos del tercer milenio (1).

Hoy conocemos con bastante precisión la prevalencia de ERC en la IC, así como la incidencia de disfunción renal en los episodios de IC aguda y el impacto pronóstico que ambas situaciones tienen (2-5).

La descripción del síndrome cardiorrenal en 2008 por Claudio Ronco (6), aunque no suficientemente fundamentado en evidencias científicas, creó un marco racional muy atractivo que impulsó el interés por este contexto tan específico cual es el de la interacción funcional y fisiopatológica entre el corazón y el riñón, especialmente durante los episodios de descompensación clínica de la IC.

La información proporcionada por los biomarcadores de daño renal precoz (NGAL, KIM-1, IL 18) en el contexto específico de la IC, ha sido decepcionante y difícil de explicar. Aunque a grandes rasgos pueda decirse que a mayor concentración, mayor riesgo de complicaciones, existen muchas excepciones como para poder generalizar o delinear mecanismos fisiopatológicos claros. No existe una correlación clara entre las concentraciones sanguíneas y/o urinarias y el pronóstico vital (mortalidad o reingresos) o funcional (capacidad predictiva de deterioro de la función renal [DFR] o daño renal agudo [DRA]). Todavía resulta más paradójico si contemplamos la cinética de estos biomarcadores con relación a la agresión renal (Figura 1) (7) ¿Cómo es posible que estos biomarcadores no hayan dado los resultados esperables? Según se aprecia en la figura, su concentración se eleva, no solo por encima del umbral de normalidad, sino de un teórico umbral que señalaría el daño en las estructuras renales y, además, lo hacen con una secuencia temporal tal, que la combinación de varios de ellos permitiría detectar agresiones mínimas, ya desde el inicio, y durante las primeras 48 horas, al menos.

Las razones que dificultan, no tanto el fracaso de los biomarcadores, como una correcta interpretación de su comportamiento en la IC, son:

- 1) La fisiopatología de la interacción cardiorenal, tanto en la IC crónica como en las agudizaciones, es compleja y se conoce parcialmente.
- 2) Los criterios de DFR o de DRA, aunque consensuados y ampliamente aceptados, han sido concebidos desde una perspectiva nefrológica y deben adaptarse al contexto específico de la IC.
- 3) La asunción de que el buen comportamiento de los biomarcadores en entornos de agresión renal, tales como la sepsis o la cirugía con circulación extracorpórea, se repetiría por igual en la IC, generó un conocimiento apriorístico, alejado de la realidad.

4) La propia cronología de la IC, especialmente de las agudizaciones, en las que no existe un elemento concreto que permita identificar el inicio de la descompensación, priva del marco temporal necesario para interpretar los cambios evolutivos en las concentraciones de los biomarcadores.

5) La ausencia de evidencias sólidas en el contexto de la IC, ya que la información disponible proviene de estudios con tamaños muestrales, en general pequeños, y diseños muy heterogéneos.

La disponibilidad de biomarcadores extremadamente sensibles a la agresión del epitelio tubular renal, representativos de procesos reparativos o defensivos celulares, que han fallado a la hora de proporcionar una información congruente en situaciones clínicas en las que la agresión renal es probable, como ocurre en la IC aguda, es lo que ha movido a investigadores básicos y clínicos a converger en un punto común. Necesitamos aclarar los mecanismos fisiopatológicos que se desencadenan en la IC aguda, aprender a cuantificar su intensidad y la cronología de los acontecimientos para poder generar un marco contextual en el que interpretar los resultados de los estudios. Por paradójico que pueda parecer, en esta época de sofisticados métodos de investigación a nivel celular o subcelular, la semiología clínica vuelve a la primera línea. Es muy probable que sea la integración de los datos clínicos en el marco fisiopatológico adecuado lo que permita interpretar el comportamiento de estas nuevas moléculas representativas del daño renal subclínico.

A pesar de las muchas dudas y preguntas que quedan por responder, si asumimos que, en general, estos biomarcadores de daño tubular tienen peor rendimiento en la predicción del deterioro funcional renal que en la de las complicaciones vitales, se podría aventurar la hipótesis de un daño acumulativo sobre el riñón, que ocurre con cada agudización de la IC. De acuerdo con esta hipótesis, aún sin demostrar, en cada episodio de IC aguda los túbulos y el intersticio renal sufrirían un daño, de mediación probablemente inflamatoria y mecánica (por hiperpresión sobre la cápsula de Bowman y alteración del “shear stress” intratubular), del que se guardaría memoria. Los propios mecanismos de reparación actuarían evitando el deterioro funcional (glomerular), salvo en los fenotipos predispuestos. Esto explicaría por qué unos biomarcadores tan sensibles de daño tubular no se correlacionan con el DFR o el DRA, tal y como lo medimos en la actualidad. Sin embargo, en virtud de esta hipotética “memoria renal”, cada episodio de agudización cardíaca, imprimiría un daño tubulointersticial acumulativo que conduciría, a largo plazo, al deterioro funcional cardíaco y renal, con el consiguiente aumento de mortalidad, información en general captada por estos biomarcadores en la mayoría de los estudios realizados (Figura 2) (8).

No son pocas, por tanto, las cuestiones que conocemos mejor y con mayor profundidad, pero no lo son menos las que nos quedan por conocer. La incorporación de la evolución clínica y funcional en respuesta al tratamiento descongestivo en la IC, se antoja como un elemento clave en la comprensión de la fisiopatología de la interacción cardiorrenal que, probablemente, proporcionará un marco conceptual adecuado en el que interpretar los resultados de las concentraciones de estos nuevos biomarcadores de daño tubular.

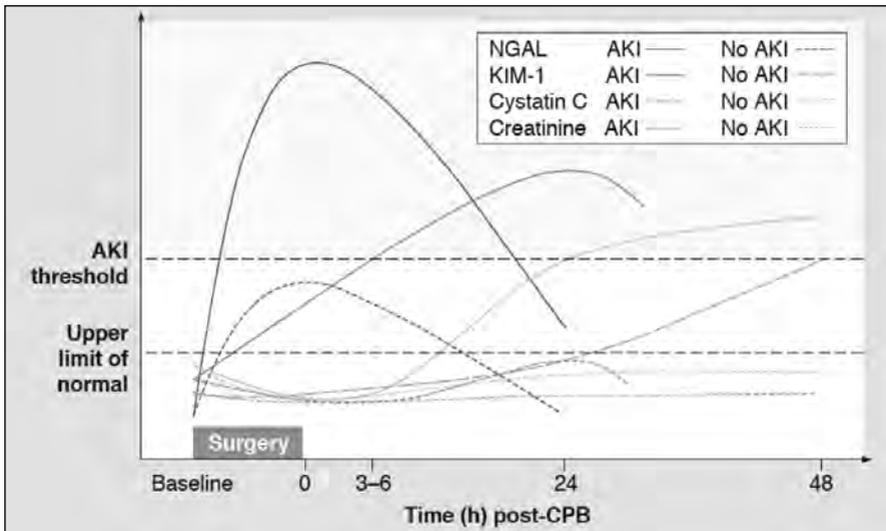


Figura 1. Cinética de los biomarcadores sensibles de filtrado glomerular y/o daño tubular<sup>7</sup>.

AKI: daño renal agudo (acute kidney injury); KIM-1: Kidney Injury Molecule-1; NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

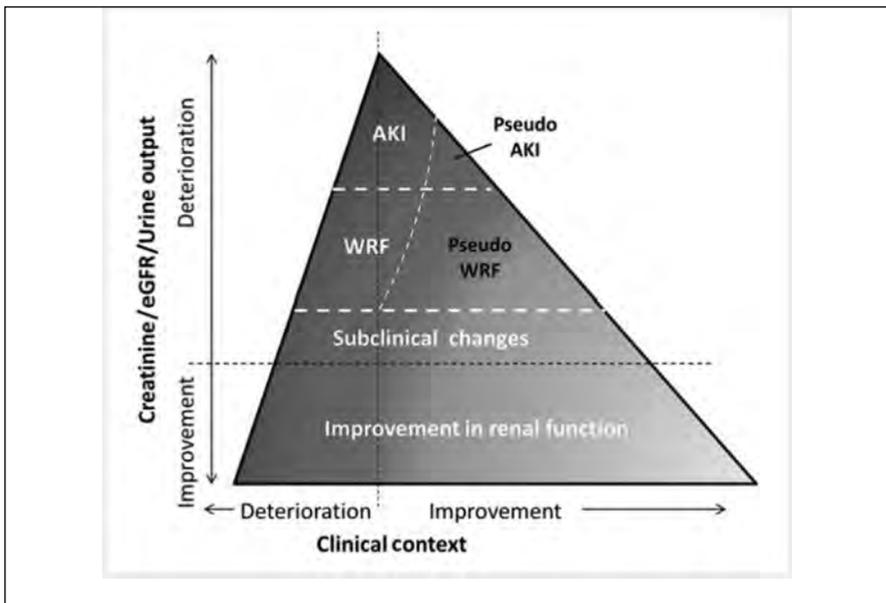


Figura 2. Interacción cardiorenal. Interpretación integrada de los cambios clínicos y en la función renal<sup>1</sup>.

**REFERENCIAS:**

- 1.- Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015; 36:1437-44.
- 2.- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:203-10.
- 3.- Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80.
- 4.- Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13:599-608.
- 5.- Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:455-69.
- 6.- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-39.
- 7.- Taub PR, Borden KC, Fard A, Maisel A. Role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;657-67.
- 8.- McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol*. 2013;182:13-29.

SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 5 DE MAYO DE 2016

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

COMO VISIONAMOS EL CÁNCER  
EN EL SIGLO XXI

POR EL  
EXCMO. SR. D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS  
CATEDRÁTICO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA  
DEL HOSPITAL VALL D'HEBRÓN DE BARCELONA.  
ACADÉMICO DE NÚMERO  
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

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



Excmo. Sr. presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.  
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos.  
Autoridades. Familia Ramón y Cajal. Sras. Sres. Compañeros y amigos.

Permítanme que para dar la bienvenida en su regreso a esta su casa al Prof. Santiago Ramón y Cajal Agüeras, tome como apoyo, en primer lugar, a Cervantes, y a Shakespeare para finalizar, pues de ambos celebramos aniversarios de sus tránsitos, desgraciadamente en ambos casos sin estudio anatomopatológico ni macro ni microscópico, ni por supuesto estudio molecular de la riqueza neurotransmisora de sus neuronas. Cervantes, en el poema que glosa las virtudes de la reina Margarita de Austria, esposa de Felipe III, en un soneto que hace referencia a los satélites de Júpiter, en cuatro versos indica su significado: “cruzan, van, vuelven y tornan”. Deja espacio a la imaginación, con una imagen concisa, pero con una amplitud de creatividad sobre el hecho de orbitar alrededor de Júpiter. Eso ha sido, valga el símil, lo que ha hecho Santiago, interpretando el soneto de Cervantes, en la órbita de las neurociencias: cruza caminos que condujeron a la excelencia en el conocimiento de las misma, va adquiriendo conocimientos visitando prestigiosas instituciones, observando e investigando las diferentes ramas de las neurociencias, vuelve a sus rizomas y finalmente torna, para colaborar, como él frecuentemente ha repetido, en la necesidad de un cambio estructural de la investigación médica española para que sea realmente eficaz.

Conocí a Santiago como alumno en la Facultad de Medicina de nuestra Universidad. Persona muy autodisciplinada, prudente y muy trabajadora, rara vez alardeaba de su talento, siempre con una actitud seria y consciente ante las actividades cotidianas, asumiendo muchas responsabilidades que otros considerarían una carga, persona a la que se puede recurrir siempre que se le necesite.

Muy capaz de aprender de la experiencia y de observar los métodos de aquellos a quienes admiraba, como su padre y sus maestros, que le dieron la posibilidad de desarrollar, en poco tiempo, un estilo único y personal que siempre le ha permitido ser él mismo, prescindiendo, aunque enorgulleciéndose, de la carga genética, tanto en su caminar científico como humano. Su mejor etapa transcurrió en América, según descripción propia.

Su padre quería que fuese arquitecto para evitar la presión del nombre; pero siempre manifestó su deseo de hacer biomedicina e investigación. En un primer tiempo probó simultanear medicina y química, y empezó con el Prof. Francisco Grande Covián, catedrático de Bioquímica en Zaragoza, que le influyó para que estudiara Medicina, e inmediatamente después, hiciera una estancia en Estados Unidos, indicándole se especializara en Anatomía Patológica, ya que era una especialidad donde se centraliza el conocimiento de la medicina en general y, especialmente, en la patología tumoral. Siguiendo esos consejos, comenzó su formación como alumno en el departamento de Anatomía Patológica del Prof. Julián Sanz Esponera, en nuestra / su facultad. Obtuvo Premio extraordinario de licenciatura y Sobresaliente cum laude en su tesis doctoral en 1985.

Número uno del examen MIR en España en el año 1983, tras dos convocatorias, las dos con el nº1, ya que tras la primera no pudo incorporarse por estar realizando los hoy, no sólo olvidados, sino inexistentes, deberes militares con la hoy innominada y antes llamada patria.

Siempre ha querido demostrar que el apellido no era garantía de triunfo o regalo, sólo era motivo de un doble esfuerzo. Su estancia en Estados Unidos, en Yale, fue muy satisfactoria, además de por los conocimientos y las amistades que hizo, porque aunque conocían mucho a Ramón y Cajal, Premio Nobel, pudo ser él mismo, desarrollando sus capacidades y dando libertad a sus sentimientos.

Su formación MIR la realiza en la Clínica de La Concepción de Madrid bajo la dirección del Prof. Oliva, consumando durante este periodo una estancia en el Sloan Kettering Center de Nueva York.

Para él han sido importantes dos grupos de trabajo. Uno el que dirigía el Prof. Nahum Sonnenberg de la Universidad Mc Grill de Canadá, desde que comenzó a trabajar en la señalización celular. El segundo, los miembros del IESE (Instituto de Estudios Superiores de la Empresa) que le han transmitido unas formas de gestión, relación y motivación fundamentales.

Fue Patólogo del Hospital de Móstoles en 1988, donde valoró el contacto con la realidad cotidiana y donde adquirió importante experiencia profesional. Se cumplió el primer paso del verso de Cervantes. Terminado el Cruce con los satélites de la ciencia comienza a hacerse realidad en Santiago el segundo verso del poema de Cervantes. Santiago, a través de FIS, obtiene una beca para ir a la Universidad de Yale durante dos años. Dos años de extraordinaria importancia en la vida científica, profesional y humana, que en las etapas posteriores van a permitir hacer realidad los dos últimos versos del sueño cervantino, volver y tornar.

Se introdujo en el campo de la biología molecular y de la biología celular y se percata de la gran heterogeneidad e importancia de la integración de todas las técnicas posibles para llegar al mejor diagnóstico histopatológico y clínico. Durante esta etapa Santiago Ramón y Cajal Agüeras toma una decisión importantísima: convertirse en un experto en Patología Molecular. Es precisamente el siglo XX en el que se produce una gran revolución a través de la Biología Molecular en la Anatomía Patológica, reto que él asume y promociona.

El papel de la Anatomía Patológica ha sido esencial en el campo del diagnóstico y, por tanto, denominado juez supremo de todas las decisiones clínicas. Siempre se ha dicho que los pilares del enfoque del paciente con cáncer eran tres mosqueteros: La cirugía, la radioterapia, hoy junto a la oncología médica, y la anatomía patológica, convergiendo todas al entrar en escena la medicina molecular.

Hoy día necesitamos algo más que el diagnóstico clínico, necesitamos saber si en el tumor existen mutaciones o sobreexcitaciones de genes, que no sólo son determinantes para el diagnóstico, sino que en muchos casos son claves para predecir la respuesta a determinados fármacos de acción en dianas moleculares. Nació la medicina predictiva y, en consecuencia, la medicina personalizada.

A su vuelta de USA obtiene plaza de Médico adjunto en el Hospital Clínica Puerta de Hierro (1990-1998), donde dirige la Unidad de Patología Molecular.

A partir de este momento VUELVE y se traslada a Barcelona y trata con sus aportaciones de que la ciencia española TORNE al prestigio actualizado que dejó su antepasado Y PREMIO NOBEL, el Dr. Don Santiago Ramón y Cajal.

Su trayectoria ha venido marcada por el desarrollo conjunto de la carrera académica y profesional, de médico anatomopatólogo y de investigador.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Como médico y patólogo ha trabajado en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, en el Hospital General de Móstoles, en la Universidad de Yale, en la Clínica Puerta de Hierro y, en la actualidad, es Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

Como investigador ha realizado múltiples proyectos, con más de 200 publicaciones científicas y más de 220 comunicaciones en Congresos Internacionales, por los que se le han otorgado premios y distinciones, de las que queremos destacar: Premio Ernesto Seco de la Real Academia Nacional de Medicina (1996), Colegiado de Honor del Colegio de Médicos de Zaragoza (1997) y Premio Nacional de Investigación en Oncología para investigadores jóvenes (1997). En 2001 fue elegido Académico Correspondiente y Académico de Número de la RANM en 2014.

Ha publicado un total de 227 trabajos, de los cuales 167 en revistas de alto impacto. Su participación en congresos es impresionante, con un total de 598, de los cuales 267 han sido internacionales. Prof. Invitado en múltiples universidades Europeas y Americanas. Es revisor de varias revistas internacionales. Investigador principal en varios proyectos de investigación y 6 proyectos FIS. 5 patentes, diferentes premios de carácter nacional e internacional, así como su pertenencia a múltiples academias nacionales e internacionales, adornan un excelente Curriculum Vitae difícil de igualar.

Está íntimamente ligado a nuestra tierra y especialmente a esta ciudad y a sus instituciones académicas. El senderismo y el alpinismo le oxigenan sus neuronas, la pintura relaja sus emociones y en su querida Facultad de Medicina de Zaragoza encontró la molécula no patológica, complemento excepcional de su vida científica, profesional y humana, en Cristina Ramo Tello, que sin microscopía le dedicó la siguiente molécula de Shakespeare: Duda que sean fuego las estrellas, duda que el sol se mueva, duda que la verdad sea mentira, pero no dudes jamás de que te amo. Cristina, cuerpo neuronal básico ilusionado por dendritas cajalianas hicieron brotar tres axones: Santiago, Gonzalo y Pedro, que perfeccionan a plena satisfacción el metabolismo molecular de una familia ejemplar.

Quisiera terminar recordando un párrafo de un antepasado muy cercano al Santiago de hoy y nominado Pedro con visión de futuro y al que le hubiese gustado acompañarnos hoy. Seguro que lo hace.

Me retiro de la palestra orgulloso de haber vivido la espléndida vida de nuestra Ciencia. En mis tiempos se han alcanzado los más trascendentales avances. La Patología, que oscilaba lánguidamente del vitalismo al organicismo, sin norte ni medida, se ha consolidado sobre bases lógicas e indestructibles; los incógnitos miasmas se han encarnado en los gérmenes. Una terapéutica racional y científica ha sustituido al empirismo secular; los métodos anatómo-patológicos han creado los fundamentos positivos de las enfermedades.

Soy un investigador original y romántico que sin pretensión alguna, y solo por mera satisfacción interior, llevo consagrados más de treinta años a la contemplación de la misteriosa trama nerviosa, preferentemente en el encéfalo de los vertebrados inferiores. Quizás tu responsabilidad ahora es hacerlo sobre el bípedo superior.

Querido Santiago ahora sí termino con una frase de César en la obra de Shakespeare: No temáis a la grandeza; algunos nacen grandes, algunos logran grandeza, a algunos la grandeza les es impuesta y a otros la grandeza les queda grande. El destino es el que baraja las cartas, pero nosotros somos los que jugamos.

Muchas gracias



## CÓMO VISIONAMOS EL CÁNCER EN EL SIGLO XXI

### RESUMEN

La ingente variedad y heterogeneidad tumoral hace prácticamente inviable que podamos asumir y entender el conocimiento del cáncer con los paradigmas actuales. El cáncer es una enfermedad multifactorial, con múltiples alteraciones genéticas que resultan de una gran heterogeneidad, tanto fenotípica como molecular, y una influencia fundamental del microambiente celular (fibroblastos, histiocitos, células linfoides...). Las premisas actuales de clonalidad, del diagnóstico basado en pequeñas biopsias y los estudios de secuenciación masiva en muestras aleatorias de una tumoración, pueden ser cuestionados. Con los nuevos avances se podría decir que el cáncer es una enfermedad eco-social, eco-molecular, como ya postuló hace años Gloria Heppner.

En esta conferencia vamos a comentar secuencialmente los paradigmas actuales y las perspectivas que intuimos a medio plazo.

1. En primer lugar, hablando de tumores malignos, es básico entender que muestran una gran heterogeneidad intertumoral (se conocen más de 250 tipos clinicopatológicos y miles de variantes descritas), e intratumoral con alteraciones morfológicas, fenotípicas y genéticas en áreas diversas del tumor, en las metástasis, tras las recidivas y tras tratamiento. Dicha heterogeneidad conlleva diferencias evidentes clínicas, de pronóstico y respuesta a tratamiento. Si con las características o patrones morfológicos distintos ya se describen diferencias de pronóstico evidentes (ej, en adena de pulmón, con patrones sólido o micropapilar, la supervivencia es menor) (1, 2). Se está comprobando que hay decenas de alteraciones genéticas que varían mucho de un paciente a otro, pero también la gran variabilidad intratumoral de estas alteraciones genéticas y especialmente en sus metástasis y tras la quimioterapia y tratamiento. Ejemplos paradigmáticos han sido ya publicados en carcinomas renales, de mama... (3, 4, 5, 6). A dicho puzzle de alteraciones genéticas hay que añadir y prever la enorme variabilidad proteómica que se vislumbra. Por tanto, dicha variabilidad nos lleva a una reflexión importante, que es cómo interpretar los estudios de secuenciación masiva que se están realizando a partir de muestra únicas de una tumoración. Cómo estudiar dicha heterogeneidad, es una asignatura por desarrollar.

2. En segundo lugar, hoy en día entendemos la marcada variabilidad fenotípica y genética en el contexto de los Hallmarks de Hanahan y Weinberg, en el que diferentes mutaciones o alteraciones genéticas pueden estar implicadas en los, al menos 10 pathways bioquímicos que deben estar alterados en los tumores malignos (7). Dichos pathways, como la senescencia, apoptosis, angiogénesis, self autonomous cell growth..., incluyen muchas alteraciones genéticas que pueden estar afectadas y, en el concepto inherente a dicho paradigma, en que lo importante es la pérdida/ganancia de función de dicha vía bioquímica. De ahí que se pueda explicar la redundancia de alteraciones genéticas implicadas, varios miles ya descritas, dado que lo relevante es la alteración funcional. Esta aproximación explica el proceso de transformación maligna de una forma lineal, con la acumulación de alteraciones genéticas.

3. En tercer lugar, la siguiente pregunta que nos hacemos en este contexto de heterogeneidad intratumoral, es qué alteraciones genéticas son relevantes o drivers, o son indiferentes o passengers, y qué importancia tiene que se dé un driver u otro.

Por todo ello, entendemos que es ineludible el estudio topológico de las vías, el análisis bioinformático de las alteraciones descritas en la tumoración, en varias áreas de la misma, combinando los estudios moleculares, de expresión (tanto de mRNA como proteómico), para identificar en definitiva los directores de orquesta de la progresión tumoral en cada paciente. El laberinto de circuitos, vías metabólicas, y de los factores que hay activados en las mismas y, especialmente, en el “cross-talk” entre ellos, es básico para entender muchas de las respuestas celulares, a estrés, proliferación, apoptosis... Este complejo laberinto de vías sólo puede entenderse a través de biología de sistemas y en modelos matemáticos que hagan estudios de topología de las vías y que puedan simular el efecto que conllevan los niveles de uno u otro factor. Hay muchos ejemplos (8, 9, 10, 11, 12), como el cross-talk que hay entre los receptores de tirosín-quinasa. El EGFR, que es una de las dianas terapéuticas más relevantes hoy en día, ejerce diversas funciones, tanto si está amplificado o mutado, como a través de la dimerización con otros receptores de tirosín-quinasa. El EGFR es un potente activador de la vía ERK, pero un débil activador de la vía de la PI3k. Cuando se produce heterodimerización con otros receptores, como el HER2 o el HER3, se activan mucho más efectivamente ambas vías. Otro receptor es el AXL, que es transactivado por el EGFR a través de heterodimerización y que puede interactuar con otros receptores como el Met y el PDGFR, diversificando así las vías bioquímicas subyacentes. Otro ejemplo paradigmático es el diferente efecto que ejerce la activación de receptores sobre las vías. Es el caso de las células PC12, que pueden proliferar o diferenciarse en células neuronales, según se active la vía ERK a través del EGF o del NGF. Ambos ligandos se estimulan en la ruta RAF-MEC-ERK-Quinasa, pero en el factor NGF, causa una activación más sostenida en el tiempo que el EGF, asociándose por tanto con la diferenciación, más que con la proliferación. Por ello, tanto los niveles de los factores y receptores, como el tiempo de activación, pueden estar relacionados con la respuesta celular, muy diversa y, paradójicamente, utilizando aparentemente las mismas vías bioquímicas (9, 13).

Siguiendo estas premisas, una primera estrategia sería descifrar cuáles son los nodos claves de dichos pathways metabólicos, independientemente de las alteraciones o mutaciones genéticas de genes upstream. De las múltiples redes conocidas en la actualidad, se entiende que las interacciones no ocurren al azar y deben seguir una serie de principios. Este tipo de redes contienen unos pocos nodos llamados “HUBS”. Son los nodos que interconectan diversas vías y se entiende que son esenciales para el mantenimiento e integridad de la red en su totalidad. Estas proteínas hub son probablemente codificadas por genes muy conservados en la evolución y que funcionan en actividades celulares cruciales.

El siguiente paso es integrar toda esta información más allá de los paradigmas clásicos, ortodoxos, en los que un gen se relaciona con una función, e intentar integrar la función de varios genes entre sí, de sus redes, e identificar aquellos nodos y la interrelación real funcional. Por tanto, estamos ya en la nueva era de las redes en topología (Network topology), redes que son a su vez dinámicas, que van evolucionando y que pueden ser modificadas por nuevas alteraciones genéticas, por los tratamientos oncológicos, etc. Se podrían estudiar todas las interacciones posibles tras la inhibición de un determinado target y la activación/inhibición de otros pathways o vías paralelas. Por tanto, identificando los efectos off-target y las posibles interacciones de redes entre sí. Con los ejemplos anteriores se ve claramente cómo la activación de los pathways es redundante, y el que tengan un efecto u otro depende del tiempo, de la dosis y de otros muchos factores que todavía desconocemos. De ahí, la importancia futura de la aplicación de la Biología de sistemas (14, 15).

Dada la redundancia, heterogeneidad y aleatoriedad en la acumulación de alteraciones genéticas, ¿cómo podemos entender la progresión tumoral?

Las primeras explicaciones apuntan que la transformación maligna y la acumulación de alteraciones genéticas son aleatorias y darwinianas. Este planteamiento ayuda a entender la progresión tumoral, pero tiene que haber un trasfondo que orqueste y facilite dicha “anómala” proliferación celular. Dicha progresión o selección darwiniana en un contexto de enorme heterogeneidad es difícil explicarlo con los clásicos paradigmas científicos. De hecho, se están empezando a aplicar la teoría del la cooperación clonal, la Biología de sistemas, la teoría del caos, las derivadas de los estudios de diversidad ecológica y también las denominadas propiedades emergentes. (12, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

Por tanto, cada vez tenemos más claro que lo que entendemos por cáncer no es una enfermedad de una única célula, una “supercélula”, sino la simbiosis de un conjunto de células que adquieren las propiedades necesarias para conjuntamente ser capaces de expandirse, invadir localmente y generar metástasis.

Resulta difícil de entender y, sobre todo, de demostrar, que una única célula pueda adquirir todas las alteraciones genéticas necesarias para cumplir todos los requisitos requeridos y avalados por los hallmarks descritos por Hannahan y Weinberg (7) (autonomía de crecimiento, resistencia a apoptosis fisiológica, capacidad de invasividad, senescencia, angiogénesis...). Parece evidente que para el desarrollo final de una tumoración maligna e invasiva, tiene que haber ineludiblemente alteraciones genéticas en diversas poblaciones celulares, que, de una forma conjunta, coordinada y complementaria, puedan comportarse como un “organismo autónomo” con capacidad de invadir y anidar allí donde es más receptivo el tejido. En este sentido, las células tumorales se deben comportar como lo que se conoce, en microbiología, como sistemas eco-sociológicos, donde poblaciones de bacterias adquieren de forma complementaria propiedades de resistencia a determinadas situaciones de estrés y que, coordinadamente y con una denominada sociología biológica, son capaces de sobreponerse a situaciones de estrés microambiental e incluso pasar a estadios de células quiescentes o “dormants” (24, 25). (ver Box).

En el modelo actual, la necesidad de una cooperación clonal tanto positiva como negativa (interferencia clonal), bien sea directa, a nivel de contactos celulares, como indirecta, a través de factores microambientales, citoquinas, exosomas..., es fundamental. (18, 26) En este modelo, entendemos que las células tumorales tienen que adquirir un mínimo de alteraciones genéticas, probablemente muchas menos de las que se piensa en la actualidad, 3 según Vogelstein (27), pero que son las que les van a generar resistencia a la senescencia fisiológica y una autonomía de crecimiento. Dichas alteraciones podrían entenderse en el contexto de la denominada hipótesis del big-bang tumoral, y pueden afectar a múltiples genes, en las vías de señalización celular, ciclo celular, apoptosis, senescencia... Suponen el primer paso donde las células puedan ser capaces de crecer localmente y mantener autonomía de crecimiento. Pero todo ello no es suficiente para que adquieran las propiedades de invasividad y de generar metástasis, que es lo que observamos en la mayor parte de los tumores en fases avanzadas. Para ello, es necesario que las propiedades de invasividad, de sobrevivir en sangre periférica, así como de ser capaces de anidar y crecer en otro órgano o tejido, sean compartidas y transmitidas por otros grupos celulares tumorales que, de forma “social”, facilitan el desarrollo tumoral. (20, 28) En este sentido interesa la reciente aportación del rol de los exosomas liberados por células tumorales que facilitan la anidación de células metastásicas en nichos tisulares concretos. (29, 30).

Por tanto, en esta comunidad social de clones tumorales, habrá clones que confieran resistencia a factores locales microambientales, citoquinas, hipoxia y/o inmunitarios... Dicha cooperación de clones celulares puede ser de tipo darwiniano, seleccionando aquellos clones celulares que aportan la complementariedad necesaria para la progresión tumoral. Como se ha descrito en detalle, en otras reviews (31, 32, 33), la regulación epigenética del grado de adaptación y diferenciación celular se considera esencial y puede ser secundaria a factores microambientales.

En esta concepción de la etiopatogenia y desarrollo y progresión tumorales, pensamos que se abren nuevas vías de abordaje terapéutico en las que, no ya solamente se dirigirá contra determinados drivers o alteraciones genéticas puntuales, sino contra el concepto de desarrollo tumoral per sé, en el que hay que entender por un lado el inter-play que hay entre los diversos clones celulares, la interrelación que hay con el entorno celular y el microambiente, e intentar bloquear todas aquella vías de comunicación intercelular, que pensamos son cruciales para la resistencia tumoral y su progresión.

Un ejemplo de todo eso que estamos comentando se puede extrapolar de modelos murinos de tumorigénesis y de los estudios que desde hace años se vienen haciendo de tumorigenicidad en modelos murinos (ver excelentes reviews de Heppner, Polyak), (10, 18, 19, 26, 34, 35), tanto con xenografts, como con PDX o los avatares. Es obvio que la capacidad de crecimiento in vitro de muchas líneas celulares no va en paralelo con la capacidad de crecimiento in vivo (10). No todas las células tumorales derivadas de tumores humanos o inducidos en xenografts son capaces de generar nuevos tumores in vivo ni de dar metástasis. Asimismo, es notoria la diferencia que hay, incluso dentro de la misma línea celular tumoral, respecto a la tumorigenicidad in vivo y de un experimento a otro. Todas estas variaciones se entendían hasta ahora como inherentes a la mera variabilidad probabilística, pero pensamos pueden ser fruto de la heterogeneidad y variabilidad de clones celulares que han ido adquiriendo diferentes propiedades durante su crecimiento in vitro. Dicha variabilidad es obvia incluso en líneas celulares muy establecidas, como las MCF10A de mama, que pueden tener un aspecto epiteliode y/o fusocelular dependiendo de las fuentes de origen, el tiempo de mantenimiento y las condiciones de crecimiento en el laboratorio. Entendemos que también in vitro se van adquiriendo propiedades diferentes en clones celulares que pueden afectar a muchos de los 10 grandes hallmarks descritos hasta ahora, a los que se añadirán las vías seleccionadas que confieran ventajas de crecimiento in vivo y de dar metástasis. Todo ello, en el contexto de la modulación celular mediada por la liberación de exosomas.

Esta intercomunicación “social” de las células tumorales puede producirse a partir de alteraciones genéticas “aleatorias” en las células, que vayan confiriendo ventajas proliferativas y resistencia al estrés y a factores microambientales. En este apartado es básico incluir a las cáncer stem cells, que pueden tener alteraciones genéticas y estar “dormant” por años, y volver a diferenciarse y expandirse por diversas razones, tanto genéticas como microambientales. Además, como propuso Weinberg (36), podría haber transdiferenciación de células tumorales a células pluripotenciales, y esta transdiferenciación a células pluripotenciales podría ser una vía de generar y/o acelerar la selección de clones celulares con ventajas complementarias proliferativas, y/o de resistencia y/o de capacidad de generar invasividad o angiogénesis en los grupos tumorales.

Importa destacar que dicha cooperación y suma de efectos genéticos y ambientales también se observa con frecuencia en poblaciones microbianas, en su adaptación a los diversos medioambientes. Asimismo, también parece demostrado en múltiples trabajos, que la complejidad y variabilidad genética morfológica conlleva un peor pronóstico clínico, sugiriendo que la diversidad confiere ventajas proliferativas y de resistencia a los tratamientos actuales.

Hoy en día, por los datos que se van conociendo, es evidente que la expresión génica varía de un paciente a otro, indicando que además de las clásicas mutaciones y mecanismos moleculares descritos anteriormente, hay otras vías alternativas que modulan la expresión, como pueden ser polimorfismos génicos, complejas interacciones gen-gen en TRANS, que pueden ser específicas para cada tipo de tumor. Esta gran variación interindividual puede ser un factor limitante en la identificación de marcadores moleculares que están asociados con la agresividad tumoral, con la respuesta a la terapia y con el pronóstico. Con estos estudios “ómicos” (37, 38), se están cambiando muchos de los paradigmas de investigación en cáncer, y dicha información ya se está empezando a utilizar para afinar mucho más en los ensayos clínicos e intentar individualizar al máximo los tratamientos en grupos de pacientes estratificados. Incluso en este sentido, se hallan los denominados N-off-1 Trials, (39), en los que datos de un único paciente representan un ensayo completo. Esta aproximación pensamos que fundamentalmente alterará el modo en que estadísticamente podemos modelizar y evaluar las estrategias del tratamiento, cómo puede ayudar a identificar factores que son susceptibles de ser inhibidos, y sobre todo, puede impulsar la implementación de nuevos tratamientos acelerando la validación de los mismos.

Por tanto, tenemos que considerar que:

1. Las interrelaciones entre las vías no son lineales. Pequeños cambios pueden producir cambios desproporcionados de grandes consecuencias (descrito por Hall en la teoría de caos). El medio ambiente y situaciones locales juegan un papel clave mediante cambios epigenéticos.

2. En la progresión tumoral hay acumulación de diversos clones celulares tumorales de propiedades sinérgicas, que contribuyen conjuntamente al desarrollo del tumor invasivo. Aunque, desde el punto de visto retrospectivo, en un sistema complejo, pueda parecer aparentemente predecible, la realidad es que, desde el punto de vista prospectivo, es muy difícil de prever la progresión o evolución del mismo, dada la variación de las condiciones externas, que cambian constantemente.

3. Es importante ser conscientes de que un sistema complejo como el cáncer, es diferente a los sistemas “ordenados”. En un sistema complejo, los agentes, el sistema per sé y sus limitaciones, van sucediéndose de forma no predecible sobre el tiempo, lo que hace imposible su previsión. Es un sistema dinámico, donde la totalidad es mayor que la suma de las partes y las soluciones no pueden ser predeterminadas. Se entendería por las denominadas “propiedades emergentes”.

En resumen, entendemos y proponemos que el cáncer es una “enfermedad ecomolecular”, en la que hay colaboración de alteraciones genéticas en diversas células y clones celulares, y cuya suma le confiere las propiedades necesarias para que tenga un fenotipo clínico maligno de invasividad y la capacidad de generar metástasis. Alteraciones que son dinámicas y cambian durante la evolución de la enfermedad. De ahí, la importancia de realizar estudios genéticos en diferentes áreas de la tumoración, durante la progresión tumoral, en las recidivas y metástasis. Pensamos que una única célula, un único clon celular, especialmente en tumores epiteliales, es imposible que pueda adquirir estas propiedades de forma individual. La colaboración con otras células tumorales así como con las del microambiente (linfocitos, células inflamatorias, fibroblastos,..), de forma directa o indirecta, a través de factores solubles, citoquinas, exosomas..., abre nuevas vías de investigación para intentar progresar fundamentalmente en los cánceres avanzados, donde las expectativas de supervivencia en la actualidad no son mucho mejores que las que había hace 50 años.

Y para finalizar, ¿cómo visionamos las estrategias terapéuticas, con todas estas premisas?

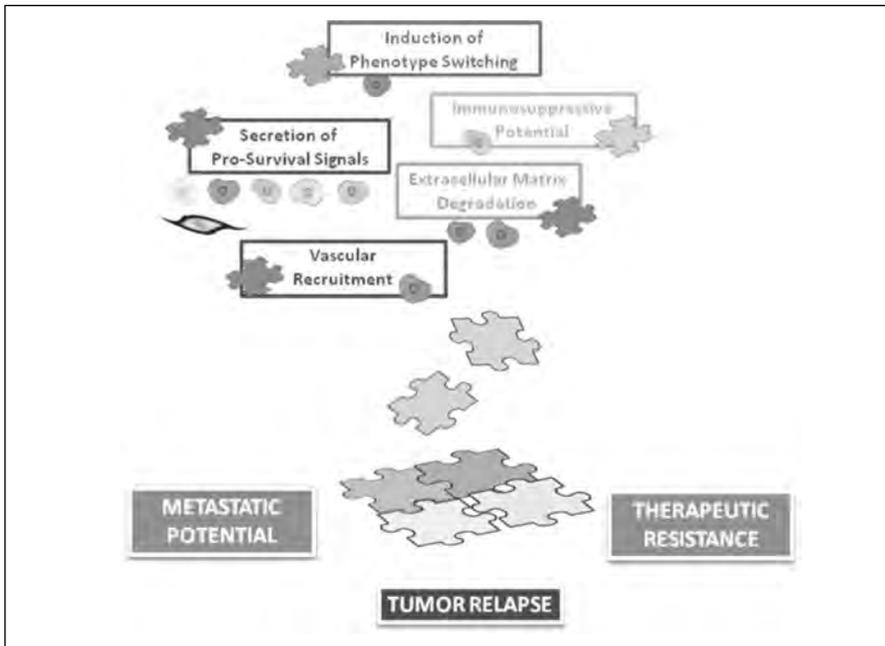
A corto plazo, con avances lentos que tiendan a cronificar y disminuir progresivamente la mortalidad del cáncer, por la mejora del diagnóstico precoz, la identificación de nuevas dianas terapéuticas e inhibidores selectivos y por los avances en la inmunoterapia e inmunocheckpoints. A medio plazo, entendemos que habrá una mejoría muy importante cuando logremos identificar en cada tumor los nodos claves, independientemente de las alteraciones o mutaciones genéticas de genes, (HUBs, embudo,..), cuando logremos identificar los factores claves en la intercomunicación clonal y tengamos equipos multidisciplinares con los diversos especialistas médicos, biólogos moleculares, expertos en redes de topología y de BIOLOGÍA DE SISTEMAS, así como con la industria farmacéutica.

### REFERENCIAS:

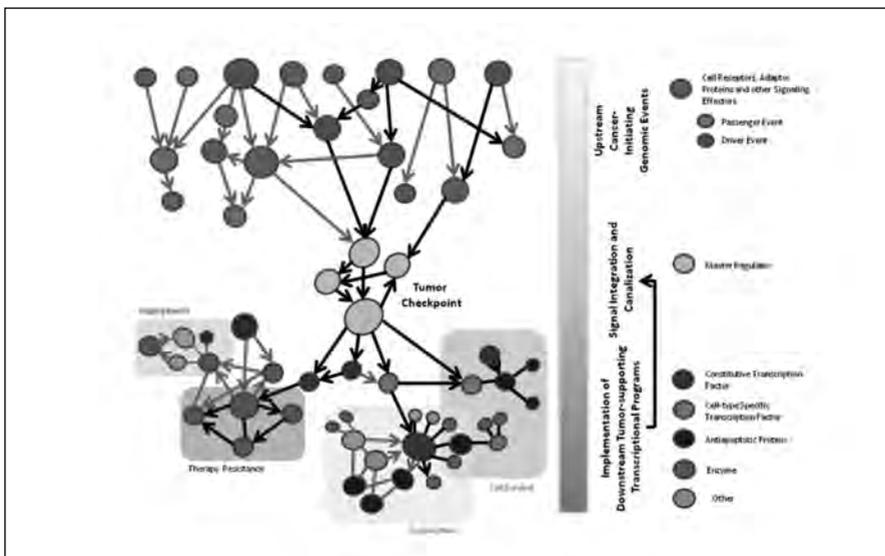
1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European respiratory society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):668–84.
2. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Surgical Pathology 10th Edition. 2012
3. de Bruin EC, McGraham N, Salm M, Wedge DC, Yates L, Jamal-Hankani M, et al. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science* (80- ). 2014;346(6206):251–6.
4. Denisov E V, Litviakov N V, Zavyalova M V, Perelmuter VM, Vtorushin S V, Tsyganov MM, et al. Intratumoral morphological heterogeneity of breast cancer: neoadjuvant chemotherapy efficiency and multidrug resistance gene expression. *Sci Rep* [Internet]. 2014;4:4709. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3988480&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Martelotto LG, Ng CK, Piscuoglio S, Weigelt B, Reis-Filho JS. Breast cancer intra-tumor heterogeneity. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014;16(3):210. Available from: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3658>
6. Gerlinger M, Horswell S, Larkin J, Rowan AJ, Salm MP. Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing. *Nat Genet.* 2014;46(3):225–33.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011. p. 646–74.
8. Ding L, Wendl MC, McMichael JF, Raphael BJ. Expanding the computational toolbox for mining cancer genomes. *Nat Rev Genet* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;15(July):556–70. Available from: <http://www.nature.com/doi/finder/10.1038/nrg3767> \nhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25001846
9. Kolch W, Halasz M, Granovskaya M, Kholodenko BN. The dynamic control of signal transduction networks in cancer cells. *Nat Publ Gr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;15(9):515–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3983>
10. Liu Y, Devescovi V, Chen S, Nardini C. Multilevel omic data integration in cancer cell lines: advanced annotation and emergent properties. *BMC Syst Biol.* 2013;7:14.

11. Alvarez MJ, Shen Y, Giorgi FM, Lachmann A, Ding BB, Ye BH, et al. Functional characterization of somatic mutations in cancer using network-based inference of protein activity. *Nat Genet* [Internet]. 2016;48(8):838–47. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ng.3593>\n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322546>
12. Saetzler K, Sonnenschein C, Soto AM. Systems biology beyond networks: Generating order from disorder through self-organization. *Semin Cancer Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;21(3):165–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.04.004>
13. Santos SDM, Verveer PJ, Bastiaens PIH. Growth factor-induced MAPK network topology shapes Erk response determining PC-12 cell fate. 2007;9(3).
14. Hornberg JJ, Bruggeman FJ, Westerhoff H V, Lankelma J. Cancer: A Systems Biology disease. *BioSystems*. 2006;83(2-3 SPEC. ISS.):81–90.
15. Zhao B, Pritchard JR, Lauffenburger DA, Hemann MT. Addressing genetic tumor heterogeneity through computationally predictive combination therapy. *Cancer Discov*. 2014;4(2):166–74.
16. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012;481(7381):306–13.
17. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature medicine*. 2013. p. 1423–37.
18. Polyak K, Haviv I, Campbell IG. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. *Trends Genet* [Internet]. Elsevier; 2009 Jun 13;25(1):30–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2008.10.012>
19. Hoppner G. Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. 1984;44(6):2259–65.
20. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, Donaldson MC, Wittner BS, Spencer JA, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;158(5):1110–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.013>
21. Werner HMJ, Mills GB, Ram PT. Cancer Systems Biology: a peek into the future of patient care? *Nat Rev Clin Oncol*. Nature Publishing Group; 2014;11(3):167–76.
22. Potts SJ, Krueger JS, Landis N, Eberhard D, Young D, Schmechel SC, et al. Evaluating tumor heterogeneity in immunohistochemistry-stained breast cancer tissue. *Lab Invest* [Internet]. 2012;92(9):1342–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2012.91>
23. Epureanu BI, Dowell EH. On the optimality of the Ott-Grebogi-Yorke control scheme. *Phys D Nonlinear Phenom*. 1998;116(1-2):1–7.
24. Kovács ÁT. Impact of spatial distribution on the development of mutualism in microbes. *Front Microbiol*. 2014;5(NOV):1–5.
25. Escalante AE, Rebolleda-Gómez M, Benítez M, Travisano M. Ecological perspectives on synthetic biology: Insights from microbial population biology. *Front Microbiol*. 2015;6(FEB):1–10.
26. Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):323–34.
27. Vogelstein B, Kinzler KW. The Path to Cancer - Three Strikes and You're Out. *N Engl J Med* 2015;373(20):1895–8.

28. Cheung KJ, Ewald AJ, Massagué J, Obenauf AC, Talmadge JE, Fidler IJ, et al. A collective route to metastasis: Seeding by tumor cell clusters. *Science* [Internet]. 2016;352(6282):167–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124449>
29. Tammela T, Sanchez-Rivera FJ, Cetinbas NM, Wu K, Joshi NS, Helenius K, et al. A Wnt-producing niche drives proliferative potential and progression in lung adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017;545(7654):355–9. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature22334>
30. Elshamy WM, Sinha A, Said N. Aggressiveness niche: Can it be the foster ground for cancer metastasis precursors? *Stem Cells Int*. 2016;2016.
31. Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*. 2013;501(7467):328–37.
32. Easwaran H, Tsai H, Baylin SB. Cancer Epigenetics : Tumor Heterogeneity , Plasticity of Stem-like States , and Drug Resistance. *Mol Cell* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;54(5):716–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.015>
33. Qamra A, Xing M, Padmanabhan N, Kwok JJT, Zhang S, Chang X, et al. Epigenomic Promoter Alterations Amplify Gene Isoform and Immunogenic Diversity in Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Discov* [Internet]. 2017;(june):CD – 16–1022. Available from: <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2159-8290.CD-16-1022>
34. Hoppner GH, Miller BE. Therapeutic implications of tumor heterogeneity. *Semin Oncol* [Internet]. 1989;16(2):91–105. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?dbfrom=pubmed&id=2652316&retmode=ref&cmd=prlinks\npapers3://publication/uuid/9666CA38-4116-49C2-85A6-84D735D76F16>
35. Tabassum DP, Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;15(8):473–83. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrc3971>
36. Weinberg RA. Coming full circle - From endless complexity to simplicity and back again. *Cell* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;157(1):267–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.004>
37. Fronza R, Tramonti M, Atchley WR, Nardini C. Joint analysis of transcriptional and post-transcriptional brain tumor data: searching for emergent properties of cellular systems. *BMC Bioinformatics* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;12(1):86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3078861&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Chari R, Coe BP, Vucic EA, Lockwood WW, Lam WL. An integrative multi-dimensional genetic and epigenetic strategy to identify aberrant genes and pathways in cancer. *BMC Syst Biol* [Internet]. 2010;4:67. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1752-0509/4/67\nhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2880289&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ, et al. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med*. 2011;8(2):161–73.



**Figura 1.** Los tumores estarían constituidos por diversos clones celulares como las piezas de un puzle. Cada clon podría conferir ventajas de crecimiento o supervivencia.



**Figura 2.** En las células tumorales se activan múltiples vías bioquímicas. El estudio de aquellos factores centrales que canalicen la señal proliferativa u orquesten la actividad es básico para encontrar nuevas dianas terapéuticas.



# **II JORNADA TEMÁTICA DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y AULA MONTPELLIER**

DEL DÍA 12 DE MAYO DE 2016

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

## **LA CIRUGÍA DEL SIGLO XXI. INNOVACIÓN Y EXPERIENCIAS**

### **NUEVOS RETOS EN LA CIRUGÍA PANCREÁTICA**

POR LA

DRA. SANDRA PATERNA LÓPEZ

ADJUNTO DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA

HEPATO-BILIO-PANCREÁTICA. CLÍNICA MONTPELLIER

### **SÍNDROME COMPARTIMENTAL ABDOMINAL**

POR EL

DR. D. JESÚS MARÍA ESARTE MUNIÁIN

DIRECTOR DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA

HEPATO-BILIO-PANCREÁTICA. CLÍNICA MONTPELLIER

### **ACTUALIDAD EN LA CIRUGÍA DE LA OBESIDAD MÓRBIDA Y METABÓLICA**

POR EL

DR. D. JOAQUÍN RESA BIENZOBAS

DIRECTOR DE LA UNIDAD DE LA OBESIDAD Y METABOLISMO

CLÍNICA MONTPELLIER

### **ACTUALIDAD EN NEUROCIRUGÍA. NUEVOS RETOS**

POR EL

EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO

ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA

CATEDRÁTICO DE NEUROCIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 19 DE MAYO DE 2016

PRESIDE EL  
EXCMO. SR. D. MANUEL BUENO SÁNCHEZ

POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS

POR EL  
DR. D. JOSÉ RAMÓN VALDIZÁN USÓN  
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA Y NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTADO POR EL  
ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO  
Y MÁRQUEZ DE PRADO  
VICEPRESIDENTE Y ACADÉMICO DE NÚMERO



Excmo. Sr. Presidente de la RAMZ  
Ilmos. Sra. y Srs. Académicos  
Compañeros y Amigos

Me cabe la satisfacción hoy de presentar al Dr. José Ramón Valdizán Usón y darle la bienvenida a esta casa, para que como invitado nos hable de un tema de seguro interés para todos: **Los Potenciales evocados cognitivos.**

Debo confesar de antemano mi incompetencia en el tema y, por lo mismo, mi interés en escuchar al Dr. Valdizán, que estoy seguro me permitirá de hoy en adelante tener información sobre éstas técnicas de exploración e investigación, a las que él ha dedicado un gran esfuerzo de estudio y dedicación.

Vaya por delante, pues, mi agradecimiento al Dr. Valdizán, quién aceptó de manera inmediata la invitación de la RAM de Zaragoza, a participar en sus Sesiones Científicas. Y por mi parte, también debo reconocimiento a la Junta Directiva de la RAMZ, por haberme designado para su presentación.

El Dr. Valdizán ha desempeñado la Jefatura de Servicio de Neurofisiología del Hospital Universitario Miguel Servet, empleando una parte muy importante de su esfuerzo personal al estudio de los Trastornos Funcionales del Sistema Nervioso Central, neurofisiológicos o neurobioquímicos, que generan cuadros clínicos del conocimiento o de la conducta, que pueden aparecer en cualquier momento de la vida.

Un somero repaso de estos procesos nos conduce de manera inmediata a reconocer su importancia y creciente actualidad. Entre ellos, por citar algunos de los que aparecen referidos en los medios de comunicación con frecuencia, y son motivo de preocupación familiar al afectar generalmente a sus miembros mas jóvenes, están: *Los trastornos por déficit de atención con y sin hiperactividad, los trastornos del aprendizaje, del sueño y del comportamiento, tanto en niños como en adultos.*

Igualmente, el estudio de los **potenciales evocados** es un método eficaz para reconocer las disfunciones derivadas de *lesiones cerebrales, del deterioro cerebral, el alcoholismo y un largo etc.*

Uno de los usos más discutidos de los **potenciales evocados**, ha sido su empleo para detectar la falsedad en declaraciones legales como prueba inculpatória. Práctica que ha recibido recientemente una mayor permisibilidad legal y que se basa en la medición de la onda P300, onda que se puede utilizar también para medir la eficacia de distintos tratamientos de la función cognitiva.

La onda P 300 es un pico de onda positiva y característica, que aparece en el gráfico del Electro-Encéfalo-Grama (EEG), 300 milisegundos después de una determinada e inesperada estimulación a una persona en estado de atención. Se puede emplear también en la investigación científica de la depresión, la drogadicción y la ansiedad. Además, se ha comprobado una importante correlación entre la latencia de la P300 y el rendimiento mental, por lo que la P300 puede servir para indicar los cambios mentales ocasionados en el envejecimiento fisiológico y las enfermedades cognitivas.

Los Potenciales Evocados son, en síntesis, una exploración neurofisiológica no invasiva, que evalúa la función del sistema sensorial y sus vías por medio de respuestas provocadas frente a estímulos conocidos.

Como ejemplo de lo antedicho respecto de algunas de las aplicaciones de estas técnicas, la mayor parte de nosotros recordamos, estoy seguro, noticias luctuosas que no hace mucho tiempo, trascendieron del ámbito jurisdiccional a los medios de comunicación, en los que intervino el Dr. Valdizán en su calidad de experto, consecuencia del esfuerzo y la dedicación al estudio e investigación de estas técnicas durante muchos años.

Todo ello, esta reflejado en su currículum, al que seguidamente me referiré.

El Dr. Valdizán nació en Madrid en 1942, ciudad en la que realizó sus primeros estudios, incluido el bachillerato, en el Colegio de las Escuelas Pías de San Antón, trasladándose después a Zaragoza, por cuestiones políticas, donde residía la familia de su madre.

En la Universidad de Zaragoza y en solo 5 años, completó la Licenciatura de Medicina, que finalizó en 1967, siendo Alumno Interno Honorario de los Servicios de Medicina Interna y Neurocirugía del Hospital Provincial “Nuestra Señora de Gracia”.

En 1967 comenzó a colaborar en la Cátedra de Anatomía dirigido por el Prof. D. José Escolar, iniciándose en el aprendizaje de técnicas quirúrgicas experimentales en el cerebro del gato.

En Marzo de 1973, tras cuatro años de investigación bajo la dirección del Prof. Escolar, obtiene el grado de Doctor en Medicina y Cirugía, con la calificación de “Sobresaliente Cum Laude”, por el trabajo: “*Lesiones de la formación reticular subtalámica que originan trastornos electrocardíacos de la conducción*”.

Durante el periodo de preparación de su Tesis colaboró en la puesta a punto de un atlas estereotáxico del cerebro del gato, base de posteriores investigaciones, así como colaboró en la publicación de seis artículos en revistas alemanas de Anatomía y dos en los “Anales de Anatomía”, entre ellas: “La formación reticular de la base cerebral”.

En 1970 obtiene el Título de Especialista en Neurología y en el 1982, el de Especialista en Neurofisiología Clínica.

Desde el año 1970 al 73 fue Ayudante de Clases Prácticas de Anatomía, y en 1974 se le nombró Profesor Adjunto Interino, cesando ese mismo año al obtener, por oposición, la plaza de Colaborador Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, hasta su excedencia voluntaria en 1977, en que continuó su carrera profesional en el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, donde fue Médico Adjunto por concurso oposición y posteriormente Jefe de Sección hasta 1991, en que fue nombrado Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet, hasta su jubilación en el año 2012.

En Marzo de 1988, a petición de la Dirección, puso en marcha la consulta de Neurología en el Hospital infantil, que evolucionó a una consulta sobre Trastorno del Neurodesarrollo, y en el 2008, creó la Unidad de Sueño, atendiendo además otras patologías, como narcolepsia, SAHOS, piernas inquietas, etc.

Entre las actividades clínicas que ha desarrollado destacan:

Como Neurofisiólogo Clínico, la realización de todas las técnicas de Neurofisiología Clínica: electroencefalografía-cartografía cerebral, electromiografía-electroneurografía, potenciales evocados primarios y cognitivos (P300 y N400), polisomnografía y control neurofisiológico en intervenciones quirúrgicas.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Como Neurólogo, se ha centrado en Neurología infantil en la Unidad de Trastornos Neurofuncionales Infantiles, especialmente: Autismo, Asperger, déficit de atención con o sin hiperactividad, Tourette, Epilepsia y patología del sueño infantil.

El Dr. Valdizán, ha desarrollado también multitud de Funciones Asesoras en relación con su especialidad. Entre ellas:

- Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Miguel Servet, de 1991 a 1993.
- Director de la Revista de Neurofisiología Clínica, 1992-95.
- Director del área de Ingeniería Médica del Instituto Tecnológico de Aragón, en el periodo 1993-94.
- Vocal del Consejo de Dirección del Instituto Aragonés de la Salud del Gobierno de Aragón y de la Consejería de Sanidad, entre 2002 y 2004.
- Ha sido miembro y organizador del Grupo sobre Autismo del CISATER del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, en 2002.
- Desde 2004, es Director del Comité científico de la *Fundació d'autism Mas Casadevall* de Cataluña, fundación de referencia internacional en autismo.
- Ha sido Asesor de Neurociencias para los programas *Brain Training*, de la multinacional NINTENDO en 2006.
- En 2013 fue nombrado Perito Forense, para el empleo del potencial cognitivo P300.

En la actualidad, continúa ejerciendo la profesión, como Neurólogo en Trastornos del Neurodesarrollo, en la Clínica Montpellier de Zaragoza.

El Dr. Valdizán ha dirigido Cinco Tesis doctorales, entre ellas:

*“Percepción, nivel de procesamiento y distribución cortical de información presentada durante distintas fases del sueño, evaluada mediante el potencial evocado cognitivo N400”* con la calificación de Apto Cum Laude y Premio Extraordinario, que, a su vez, fue un proyecto de investigación financiado por el FIS.

Ha participado en 12 proyectos de Investigación en:

- Trastornos del neurodesarrollo (espectro autista y atención deficiente).
- Trastornos del sueño.
- Neurofisiología (Potenciales evocados cognitivos, Polisomnograma y Cartografía cerebral).

Además de numerosos trabajos de Investigación no financiados sobre:

- Neurofisiología en Insomnio crónico primario e infantil.
- Insomnio secundario del trabajo a turnos.
- Y sobre Metodología clínica.

Como Investigador principal ha dirigido once proyectos de investigación financiados por el FIS, la ANER y la Fundación La Caixa, sobre: Potenciales evocados cognitivos, polisomnografía, trastorno por déficit de atención y trastorno del espectro autista.

Ha publicado más de 80 artículos en revistas nacionales y extranjeras y colaborado en 7 capítulos de libros, sobre sueño y trastorno por déficit de atención.

Ha sido Coordinador de 21 centros sanitarios españoles del Grupo DIHANA sobre Trastorno por déficit de atención.

Desde 2006 y hasta la actualidad, es evaluador de la ANEP, del Fondo de investigaciones sanitarias y de la Revista de Neurología.

Ha impartido numerosos Cursos de relevancia, entre ellos:

- De 1988 al 90, el Primer Curso de Metodología de la Investigación y Epidemiología Clínica realizado en España por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, a partir del cual se introducen en España los conceptos de “Medicina basada en la evidencia”.

- Ha colaborado en la Formación MIR en Neurofisiología Clínica, Metodología Clínica y Neurología Infantil del Hospital Miguel Servet.

- En 1969, siendo Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica, la Dra. María Ángeles Cid introdujo la técnica de Potenciales evocados.

- En 1970, la polisomnografía nocturna de forma sistemática y la cartografía cerebral en España, en el año 1988.

En el año 2002, fue Presidente del Comité Organizador en el Homenaje al Dr. Rafael Lorente de No en Zaragoza, que tuvo gran resonancia nacional y norteamericana, al que asistieron numerosos discípulos del Prof. Lorente.

Ha sido Ponente y Presidente de mesas en diversas reuniones sobre: “Bases del Cerebro social”, “P300 pericial”, “TDAH adulto” “Metodología de estudio”, “Metodología de investigación clínica”.

Ha sido o es miembro de diversas sociedades científicas, entre ellas:

- Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.
- Sociedad Española de Neurología.
- Sociedad Científica Interdisciplinar del Sueño.
- Liga Española Contra la Epilepsia.
- International Society of Brain Electromagnetic Topography.
- American Association for the Advancement of Science.
- International Neural Network Society.
- Asociación Española para el Estudio Interdisciplinar de los Trastornos por Déficit de Atención: AESI-TDA.

Para finalizar esta, necesariamente abreviada, recopilación de la intensa actividad realizada por el Dr. Valdizán a lo largo de su vida, diré que entre otras aficiones y haciendo realidad el aserto: “*Mens sana in corpore sano*”, el Dr. Valdizán es un entusiasta deportista y admirador del Canal Imperial, donde diariamente los practica.

¡Dr. Valdizán, bien venido a esta casa!

¡A todos, muchas gracias!

## POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS

### RESUMEN

Los potenciales evocados cognitivos (PEC) tienen origen bioeléctrico cerebral. Su fundamento de evocación reside en el concepto de que la actividad cognitiva es contextual, definida como la capacidad de memorizar y discriminar el origen de un recuerdo específico por su circunstancia. Los patrones de actividad neuronal evocada por un estímulo, proporcionan información única e importante del momento sobre el procesamiento cerebral, ya que operaciones mentales tales como las implicadas en la percepción, la atención selectiva, el procesamiento del lenguaje y la memoria, oscilan en el orden de decenas o cientos de milisegundos. Por esta razón, registros de los PEC, que proporcionan un “reflejo milisegundo” por milisegundo de la actividad cerebral evocada son las respuestas más aproximados a estas funciones, siendo una metodología ideal para estudiar los aspectos de temporización de procesos cognitivos normales y anormales. El origen de los PEC depende de los ritmos básicos del electroencefalograma, oscilando sus valores dentro del rango de los mismos y desencadenándose tras un estímulo cognitivo como una frase o foto. Dentro de los PEC, los más empleados son: el potencial cognitivo P300, originado cuando el estímulo produce un fenómeno automático de realimentación de la memoria, sobre todo de la memoria episódica, y se mide con parámetros como latencia, amplitud y topografía, proporcionando índices de procesamiento de la información y el potencial cognitivo N400 como respuesta que diferencia un estímulo correcto de otro incorrecto. Ambos potenciales requieren la colaboración del explorado en condiciones basales normales y alerta a la pantalla del monitor. La realización de las pruebas no supone una presión o influencia sobre la reacción neurofisiológica del sujeto, ni la P300-N400 admite sugestionabilidad sobre las respuestas neurofisiológicas de éste, ni se le exige respuesta verbal o motora alguna. Su aplicación tiene diversas vertientes. Una, clínica, en trastornos del neurodesarrollo y neurodegenerativos y en todos los campos médicos donde se encuentre afectado el funcionamiento cerebral del sujeto. Dos, en la investigación neurocognitiva como la atención, memoria y toma de decisiones. Tercera, en el desarrollo de productos cerebro-máquina, como la mano biónica, dirección de vehículos, dirección de instrucciones... Indicativo, todo ello de que la aplicación de los PEC, como resultantes del funcionamiento cerebral es un campo en constante desarrollo en diversas áreas del conocimiento.

### 1. INTRODUCCIÓN

Los potenciales evocados proporcionan información precisa acerca de la “dinámica de tiempo” del cerebro. Existen diversos componentes (P1, N1, N170, potencial positivo vértice, negatividad posterior temprana, N2, P2, P3, N400, tardío positivo, P600, la negatividad relacionada con los errores de retroalimentación, negatividad relacionada con los errores, la variación contingente negativa, disposición potencial, potencial de preparación lateralizado, el potencial del

motor...) que evalúan percepción, cognición y procesamiento motor. Cada vez son más frecuentes los estudios sobre los efectos contextuales del habla, el procesamiento emocional, la empatía y la toma de decisiones, así como en trastornos neurodegenerativos y del neurodesarrollo.

### 1.1. Ritmo de base bioeléctrico cerebral.

El electroencefalograma (EEG) es una prueba neurofisiológica (Chonet 2004) que registra en diversas situaciones del nivel de conciencia (vigilia, sueño y coma), la actividad bioeléctrica del cerebro, tanto en reposo como durante la activación con diversos tipos de estímulos sensoriales (visuales, acústicos, somatosensoriales...) y resultante de los potenciales postsinápticos de las dendritas apicales procedentes de las neuronas (Kotchoubey 2006). Se registra situando electrodos en la superficie del cuero cabelludo según una norma consensuada internacionalmente (el sistema 10%-20%). El EEG sin estimular se denomina “espontáneo”, mientras que la respuesta debida a estímulos “evocado”, que en la mayoría de los casos se denomina “potenciales evocados”. Dentro de los mismos existen los “potenciales evocados exógenos” (aparecen antes de 200 milisegundos tras el estímulo), respuestas que activan la corteza primaria y sus áreas específicas, a donde llega inicialmente el estímulo, antes de propagarse por el resto del cerebro (por ejemplo áreas primarias son occipital para visual, temporal en auditivo...) y que dependen de las características físicas del estímulo (luces, cuadros, sonidos...). Estos potenciales son los más utilizados en la práctica neurofisiológica para diversos cuadros clínicos. Pero, cuando la respuesta supera los 200 ms. se la denomina “potenciales evocados endógenos o cognitivos” (PEC), siendo una continuación de los anteriores, como respuesta cerebral más amplia y generalizada, al estimular sistemas multizonales particulares, en relación con el tipo de vía sensorial utilizada y de carácter cognitivo.

Los ritmos cerebrales básicos espontáneos poseen distintas frecuencias, funciones cognitivas y relaciones cerebrales (Figura 1), fundamentales para la obtención de los PEC:

- Gamma, con frecuencia superior a 30 hercios (Hz.), en relación con el procesamiento cognitivo/emocional superior, con origen córtico-hipocámpico.
- Beta, entre 13 y 30 Hz., que con el ritmo alfa rápido tiene función de alerta cortical, dependiendo de la modulación tálamo-cortical, para el funcionamiento cortical.
- Alfa sincronizada de 8 a 12 Hz.; se presenta en situaciones de reposo y ojos cerrados, siendo necesario para el funcionamiento tálamocortical.

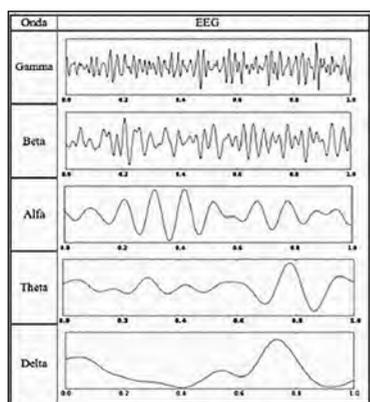


Figura 1

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

- Alfa desincronizada, con la misma frecuencia, de menor amplitud que la anterior. Aparece ante situaciones de alerta y por lo tanto es una zona cortical de respuesta.
- Theta sincronizado 2, con frecuencia entre 4 y 7 Hz., que indica transferencia de información entre sistemas de memoria, base del potencial evocado cognitivo P300.
- Theta desincronizado 1, con idéntica frecuencia, aparece en etapas iniciales del sueño, reflejando la falta de tratamiento de la información o de un estado de “inhibición funcional”.
- Delta sincronizado 2: es la respuesta cortical más lenta, entre 0,5 y 3,5 Hz., pudiendo ser respuesta de la corteza o de otra estructura como el tálamo. En el potencial evocado cognitivo N400 representa a la respuesta incongruente
- Delta desincronizado 1: aparece en sueño lento profundo y, en el PEC N400, está en relación con la congruencia del estímulo.

Conocer estas frecuencias y su función es importante para poder obtener los PEC. Es decir, si se registra (Figura 2) en todo el EEG un ritmo theta desincronizado 1, que está en relación con el sueño, no se podrá obtener un potencial P300. En claro, el sujeto se está durmiendo. Pero si el EEG muestra alfa desincronizado (individuo en alerta) sí que se podrá obtener un potencial evocado cognitivo. Esta combinación de alerta cortical con respuesta theta o delta sincronizados 2 indica que el sujeto está atento al estímulo (alerta), para que desde estructuras más profundas del cerebro se evoque la respuesta específica.



Figura 2

Durante el registro de la actividad bioeléctrica cerebral aparece en pantalla el EEG, pero no los potenciales cuya amplitud de unos 20 microvoltios (mcv.), es inferior a los 50 mcv., por ejemplo, del ritmo alfa. Es decir, están enmascarados dentro de la actividad espontánea. En esta situación el equipo considera al EEG espontáneo como “ruido” y, por lo tanto, a rechazar para permitir la visualización del PEC, que es la “señal”. Esta supresión va a depender del número de veces que se presente un estímulo: a más estímulos se minimiza la actividad espontánea, evidenciándose mejor el potencial. Así, el potencial no aumenta de amplitud (altura de la onda) con mayor número de estímulos, sencillamente se visualiza mejor. Por esa razón, junto al ritmo de base de alerta cortical indicado (alfa desincronizado), la relación señal/ruido son fundamentales para una correcta obtención. De esta manera, si se dan pocos estímulos y la persona está dormida no habrá respuesta.

Mientras que en los potenciales evocados exógenos se conoce su origen cerebral, en los cognitivos no están bien precisados los orígenes por su complejidad, pero es seguro que, al menos, intervienen los lóbulos temporales (memoria), parietales y prefrontales (reguladores de funciones cognitivas superiores) (Hillyard 1983) (Halgren 1987) y todo sea, posiblemente, el

resultado de la interconexión de diversos circuitos cerebrales según el tipo de estímulo. La forma de estas ondas suele tener una serie de componentes, cada uno de los cuales es una manifestación de la actividad sincronizada de una población de neuronas. En general, científicamente, se entiende que el aprender implica una alteración en las características funcionales de neuronas y de sinapsis. Como sucede en otros campos científicos, este déficit de precisión no impide su uso, al haber suficiente consenso y experiencia sobre su existencia, valía, importancia y aplicabilidad, ya que además de la investigación básica se han utilizado en la clínica, como en autismo, esquizofrenia, demencias, trastornos cognitivos infantiles, encefalopatía, alcoholismo y Korsakof, lesiones del sistema límbico, secciones del cuerpo caloso, lesiones talámicas, esclerosis múltiple. En síntesis, los PEC se basan en el concepto de que la actividad cognitiva es fundamentalmente contextual, siendo la capacidad de memorizar y discriminar el origen de un recuerdo específico por su circunstancia y, por lo tanto, pueden emplearse como indicadores de procesos cognitivos contextualizados con base bioeléctrica cerebral, que es el sistema de funcionamiento del cerebro.

### 1.2 Validación de los PEC.

La validación de pruebas diagnósticas determina la idoneidad de una prueba para un fin concreto. Generalmente, cuando se desarrolla una nueva prueba diagnóstica, se suele comparar con otra prueba ya acreditada en un proceso clínico concreto. Un ejemplo histórico es la validación de la gammagrafía en cáncer de pulmón con la arteriografía pulmonar, prueba validada anteriormente y por ello denominada “prueba de referencia” o “gold standard”. Dicho tipo de comparación se puede hacer siempre que se tenga la prueba de referencia, pero en neurofisiología no existe (Valdizán 1993), al ser una técnica bioeléctrica no anatómica o de laboratorio, de ahí que el peso caiga en una metodología basada en: 1º, el diseño del estímulo; 2º, su presentación; 3º, técnica de registro; 4º, el conocimiento de las bases neurofisiológicas y 5º, utilización del diseño N-1 en caso único (Andreu 1994). De la precisión metodológica dependerá la respuesta. Pero, si se quiere validar un PEC, se puede hacer en sí mismo, realizando un “test-retest”, es decir, se repite el registro del PEC en el tiempo y, con las mismas condiciones, se comparan estadísticamente las dos respuestas.

### 1.3 Memoria.

En la exploración de los PEC la integridad de la memoria es fundamental para una correcta respuesta en amplitud, latencia y localización, particularmente a partir de los 200 ms. y, sobre todo, en los potenciales P300 y N400, los más utilizados en clínica y experimentación. Disfunciones de la memoria muestran respuestas anormales como sucede en trastornos neurodegenerativos. Así, la memoria es una función básica de las funciones cognitivas y, a la vez, un fenómeno de la mente que permite al organismo codificar, almacenar y recuperar la información del pasado. Surge como resultado de las conexiones sinápticas repetitivas entre las neuronas, originando redes neuronales. Tipos:

- Memoria a corto plazo, operativa o memoria de trabajo, sirve para que una persona utilice la información exterior para la relación con su entorno, estando limitada aproximadamente a un máximo de nueve elementos durante unos diez segundos. Necesaria, por ejemplo, para la lectura o ver una señal de tráfico.

- Memoria a largo plazo. Donde se almacenan los sucesos vivos o aprendidos. Tipos:

1. Memoria implícita o procedimental. Automática y sin expresión verbal. Consiste en una serie de actividades motoras (escribir) o estrategias cognitivas (hacer un cálculo) realizadas de forma inconsciente.

2. Memoria declarativa o explícita. Evocada de forma consciente, relacionada con el entorno o con el individuo. Dentro de ella se encuentran:

- Episódica. Autobiográfica, familiar y de sucesos vividos en persona.
- Semántica. Información sobre hechos, siendo la más objetiva y almacén de datos.

Olvido. Se presenta por falta de motivación, ya que los recuerdos siempre permanecen, salvo en caso de lesión orgánica cerebral de las zonas específicas, como sucede en la enfermedad de Alzheimer.

Origen. En el sistema de estructuras en lóbulo temporomedial: 1.- Corteza entorrinal: importante en memoria autobiográfica y en su consolidación durante el sueño. 2.- Corteza perirrinal: memoria espacial y de objetos complejos visuales. 3.- Corteza del hipocampo anterior, implicada en la memoria episódica (Buffalo 2006).

En síntesis, como antes se indicó, los PEC se basan en el concepto de que la actividad cognitiva es fundamentalmente contextual: Uno, capacidad de memorizar y discriminar el origen de un recuerdo específico por su circunstancia y, por lo tanto, pueden emplearse como indicadores de procesos cognitivos contextualizados, y dos, su funcionamiento es la actividad bioeléctrica cerebral.

### **2. MODELOS DE POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS.**

Los distintos potenciales evocados se denominan según su positividad (P) o negatividad (N) (Figura 3) con una cifra que indica su latencia en milisegundos tras desencadenarse el estímulo.

#### **2.1 Bases de la positividad y negatividad de los PEC.**

Los potenciales evocados cognitivos, según su polaridad, suelen ser positivos o negativos, lo que tiene un significado mayor al de la simple representación gráfica, así una:

- Onda negativa: indica un proceso de activación discriminativa o de diferenciación entre dos estímulos.
- Onda positiva: menor excitabilidad discriminativa y mayor de realimentación de la información acumulada en memoria.

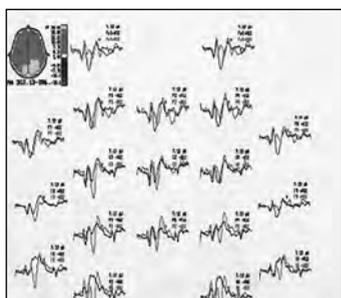
Ambas respuestas dependen del comportamiento de los estímulos (potenciales) excitatorios o inhibitorios que llegan a la corteza cerebral.

#### **2.2 Parámetros de los PEC.**

*Amplitud:* medida en microvoltios, su mayor altura depende del número de respuestas neuronales reclutadas por el estímulo. Es el parámetro de mayor referencia y funcionalmente señala mayor y mejor calidad de información.

*Latencia:* medida en milisegundos, siendo el tiempo que tarda en aparecer la respuesta tras el estímulo. Funcionalmente indica velocidad de procesamiento.

*Topografía:* parámetro de localización. Generalmente los PEC se presentan en línea media (frontomedial, central y parietomedial), indicativa de la estabilidad de los generadores neuronales.



**Figura 3.** Respuestas de diferentes áreas corticales ante el estímulo 'odd-ball' visual. En rojo, potencial ante estímulo infrecuente y, en negro, para el frecuente. Positividad de las ondas, deflexión hacia arriba. En el ángulo superior izquierdo aparece la cartografía cerebral correspondiente a la zona de mayor amplitud (PZ) con la latencia de 353 ms.

### 3. POTENCIALES EVOCADOS COGNITIVOS P300 Y N400.

#### 3.1 Potencial evocado cognitivo P300 o P3b.

Se genera al presentar un estímulo visual o auditivo de tipo cognitivo, como por ejemplo, una frase o foto que sea reconocible por la persona (no es necesario que sea consciente) y por lo tanto que se encuentre grabada en su memoria por una experiencia o aprendizaje anterior. Es decir, no aparece respuesta ante algo que no se conoce. Otro potencial P300 o P3a, sí que se muestra ante un estímulo novedoso. Suele registrarse predominantemente en zonas centrales y parietales del cráneo, con una latencia (tiempo que transcurre entre el estímulo y la respuesta) de entre 250 a 800 milisegundos, en dependencia de la complejidad del estímulo, y con una amplitud (altura de la onda) de 7-20 microvoltios (Tabla I). La amplitud y la latencia de los componentes del PEC se pueden utilizar como índices de la naturaleza y el tiempo de respuesta cognitiva de un sujeto a los estímulos. Los dos parámetros de latencia y la amplitud de P300 proporcionan índices de procesamiento de la información. Si aparece una mayor latencia anormal, se debe a una dificultad en las vías y zonas por las que transcurre el estímulo, y, si la amplitud es inferior a siete microvoltios, puede existir una dificultad en la cantidad y calidad de la información transmitida. Al contrario, la onda más alta indica mayor y mejor información. Así, la amplitud de P300 es una medida de la cantidad de procesamiento de la información y refleja la cantidad de información transportada por el estímulo. Para la estimulación se suelen presentar dos tipos de estímulos, uno más frecuente (80%) y el otro menos frecuente (20%), alternando de forma aleatoria. El estímulo infrecuente evoca el potencial P300.

Localización:	Latencia:	Amplitud:	Funciones:	Origen cerebral:
Centroparietal-medial (Cz-Pz)	250 a 800 ms.	7-20 mcv.	—Índice de almacenamiento de memoria —Contexto -actualización —Retroalimentación positiva de la memoria sobre todo de la memoria episódica	—Surco temporal superior —Hipocampo —Región parietal posterior —Córtex prefrontal ventral posterolateral

**Tabla I**

En la figura cuatro se aprecian las respuestas P300, la onda de mayor amplitud, en color rojo (positividad hacia arriba), es la que se va a valorar. Mientras que la curva menos alta corresponde a estímulo frecuente, en muchos casos no evaluable.

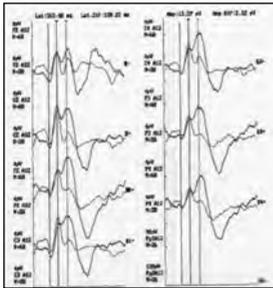


Figura 4

### 3.1.1 Aplicaciones del potencial P300.

Su aplicación clínica se refleja en el estudio de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y la degeneración lobular frontotemporal (DLFT) (Chen 2015), esquizofrenia (Preus 2010) o en trastornos del neurodesarrollo (Romero 2013)( Tye 2014). En el reconocimiento de caras (2001) (Figura 5), para la transmisión de información mente-máquina-cerebro (Rao 2014), así como en otras actividades como en el comercio electrónico (Bai 2015).

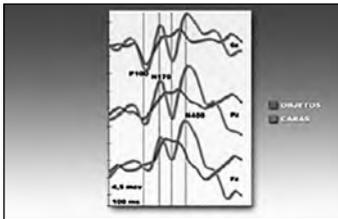


Figura 5. Mayor amplitud al estimular con imágenes de caras (azul) que con imágenes de objetos (rojo).

### 3.1.2. P300 en investigación.

Desde mediados de los años 80 uno de los usos más discutidos de los potenciales evocados ha sido la detección de mentiras u olvidos. Su empleo, que se inició en Estados Unidos, se ha venido desarrollando a lo largo de los últimos años, basándose en esa capacidad que tiene el potencial de respuesta de la realimentación originada por el estímulo cognitivo, recibiendo últimamente una mayor aceptación legal en EEUU, pues los PEC, entre ellos la P300, son inmodificables por la voluntad del sujeto, que, a diferencia de otros registros psicofisiológicos (como los denominados “detector de mentiras”), no pueden ser manipulados. De ahí viene su creciente implantación.

#### 3.1.2.1. Marco teórico de la “búsqueda del conocimiento” mediante p300.

La tarea base que se le presenta al sujeto es la clasificación de elementos en dos categorías, generalmente el “método oddball”, en donde de las dos categorías de estímulo una es menos frecuente (20%) que la otra (80%). Cuando se le presenta al sujeto un elemento perteneciente a la categoría “extraña” o menos frecuente, aparece una onda P300 de gran amplitud, por ese efecto de “rareza”.

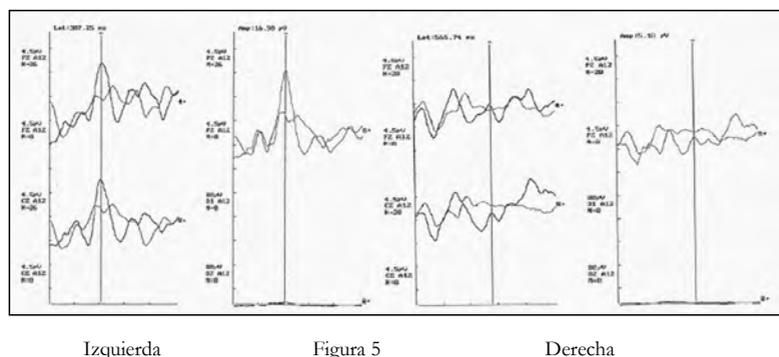
*Paradigma de la búsqueda del conocimiento (Andreu 2014).*

El objetivo es buscar la información “diana”, de la que no se dispone previamente, a diferencia del “paradigma del conocimiento”, en donde sí se posee toda la información, por lo que los resultados de la búsqueda son en términos de probabilidad y no de certeza.

Los ítems críticos o relevantes se diferencian de los demás en la medida que están relacionados con el tema investigado, por lo que, al categorizarlos, producen la onda P300, permitiendo descubrir quién posee conocimiento sobre detalles de la investigación.

Siguiendo el método de Farwell, pero limitado a dos tipos de estímulo en vez de los tres, como hace él en la aplicación de la prueba P300, y, de acuerdo al conocimiento de los datos de la investigación, los estímulos se clasifican en irrelevantes y pruebas, en una presentación de 1/2 cada uno aleatorizados.

- *Irrelevantes:* son estímulos contruidos a semejanza de los datos de prueba, que son irrelevantes para el sujeto en el contexto de investigación, pero indistinguibles de los datos de prueba para una persona que no tenga un conocimiento directo de los hechos o no haya participado directamente en ellos.
- *Pruebas:* se trata de datos que únicamente puede conocer el autor o directamente relacionado.



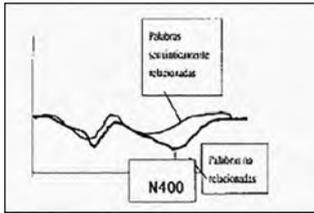
**Figura 6.** (izquierda), la imagen en rojo muestra la respuesta significativa por mayor altura del potencial. Mientras (derecha), al no existir una diferencia de amplitud entre ambos estímulos, no es significativa.

### 3.1.2.2. *Contramedidas.*

Utilizando un sistema que contrarreste la respuesta, la tasa de detección correcta de los estímulos relevantes con contramedidas, fue del 81% y el 94% en el grupo de no contramedidas, diferencia no estadísticamente significativa. Estos hallazgos indican que el engaño todavía se puede detectar mediante el uso de P300, a pesar de la utilización de las contramedidas por los sujetos (Kenkyu).

Pero la contramedida eficaz es la desencadenada por un ritmo de base cortical con frecuencia inferior al ritmo alfa, es decir, cuando el sujeto se duerme o ha tomado una medicación o bebida que lentifica la actividad bioeléctrica cerebral. Esta es la medida de referencia de bloqueo de la respuesta.

3.2 Potencial evocado cognitivo N400 u onda de diferencia



N400 u onda de diferencia

Localización:	Latencia:	Amplitud:	Funciones:	Origen cerebral:
Centroparietal-medial (Cz-Pz)	350 a 800 ms.	2-15 mcv.	-Refleja discordancia semántica -Evalúa contextualización -Se mide la diferencia de amplitud entre las dos respuestas semánticas	—Localización en ambas regiones temporales, sobre todo derecha

Tabla II

El potencial evocado N400 (Tabla II), válido para cualquier idioma (Curran 1993) (Brualla 1998) (Kutas 2009), es una respuesta que se muestra ante la discordancia entre, por ejemplo, la frase “el perro corre por la playa”, no generando el potencial al ser coherente, mientras “el perro corre por el mar”, al ser discordante semánticamente, genera la respuesta N400. Como en P300, se presentan frases o imágenes, pero al 50% intercaladas aleatoriamente. Como en aquella, a mayor complejidad del estímulo se incrementa la latencia y a mayor altura hay mejor y mayor información.

El resto de parámetros de la exploración, valoración y análisis son semejantes al potencial P300.



Figura 7. Imagen en donde las respuestas del hemisferio izquierdo son los números impares (Fp señala frontal y O occipital), la línea media con z (de zero en inglés). En rojo con deflexión hacia abajo, el N400, y en gris, respuesta coherente, que es señalado con la línea vertical. Como en P300, se valora la mayor amplitud.

#### 4. BIBLIOGRAFIA:

- Andreu C, Valdizán JR. Potencial evocado cognitivo P300 en la investigación pericial (P300-Pericial). *Revista de derecho y proceso penal* 2014; 33:345-66.
- Andreu C, Valdizán JR. 'Diseño N-1 para el control del efecto del tratamiento combinado de la epilepsia infantil'. *Análisis y Modificación de Conducta* 1994; 20:251-260.
- Bai Y, Yao Z, Cong F, Zhang L. Event-related potentials elicited by social commerce and electronic-commerce reviews. *Cogn Neurodyn* 2015;9:639-48.
- Brualla J, Romero MF, Serrano, Valdizán JR. Auditory event-related potentials to semantic priming during sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Evoked Potentials* 1998;108:283-90.
- Chen L, Zhou Y, Liu L, Zhang X, Zhang H, Liu S. Cortical event-related potentials in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Sci* 2015 ;359 :88-93.
- Chonet MA. Análisis cuantitativo de electroencefalogramas de sueño y vigilia. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia. pp 14-15. 2004.
- Curran T, Tucker DM, Kutas M, Posner MI. Topography of the N400: brain electrical activity reflecting semantic expectancy. *EEG and clinical Neurophysiology* 1993; 88: 188-209.
- Farwell LA, Smith SS. Using brain MERMER testing to detect knowledge despite efforts to conceal. *J Forensic Sci* 2001;46:135-143
- Halgren E, Smith M E. Cognitive evoked potentials as modulatory processes in human memory formation and retrieval. *Human Neurobiology* 1987;6:129-39.
- Hillyard SA, Kutas M: "Electrophysiology of Cognitive Processing." *Annual Review of Psychology* 1983;34:33-61.
- Kenkyu S. Effects of a mental countermeasure on the physiological detection of deception using the event-related brain potentials. *The Japanese Journal of Psychology* 2001;72:322-8.
- Kotchoubey B. Event-related potentials, cognition, and behavior: A biological approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2006; 30: 42-65.
- Kutas K, Federmeier D. N400. *Scholarpedia* 2009; 4:7790.
- Preuss UW, Zetzsche T, Pogarell O, Mulert C, Frodl T, Müller D, Schmidt G, Born C, Reiser M, Möller HJ, Hegerl U, Meisenzahl EM. Anterior cingulum volumetry, auditory P300 in schizophrenia with negative symptoms. *Psychiatry Res* 2010;183:133-9.
- Rao RPN, Stocco A, Bryan M, Sarma D, Youngquist TM, Wu J, Prat ChSA Direct Brain-to-Brain Interface. *Humans journals.plos.org/plosone/article*. November 5, 2014
- Romero AC, Capellini SA, Frizzo AC. Cognitive potential of children with attention deficit and hyperactivity disorder. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79:609-15.
- Tye C, Asherson P, Ashwood KL, Azadi B, Bolton P, McLoughlin G. Attention and inhibition in children with ASD, ADHD and co-morbid ASD + ADHD: an event-related potential study. *Psychol Med* 2014;44:1101-16.
- Valdizán JR, Andreu AC Test of repeated operations and logistic regression as to the efficacy of Brain Mapping'. *Clinical EEG*, 1993, 24:89-92.
- Valdizán-Usón JR, Zarazaga-Andía I, Abril-Villalba B, Sans-Capdevila O, Méndez-García M. Reconocimiento de caras en el autismo. *Rev Neurol* 2003; 36; 1186-9.

SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 2 DE JUNIO DE 2016

PRESIDE EL  
ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO  
Y MÁRQUEZ DE PRADO

LA ÉTICA EN EL CORAZÓN DE LA MEDICINA

POR EL  
PROF. DR. D. ROGELIO ALTISENT TROTA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DE FAMILIA Y COMUNITARIA.  
PROFESOR ASOCIADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE BIOÉTICA DE ARAGÓN

PRESENTADO POR EL  
ILMO. SR. D. MIGUEL ANDERIZ LÓPEZ  
BIBLIOTECARIO Y ACADÉMICO DE NÚMERO



Excmas. e Ilmas. Autoridades, Miembros de la Real Academia de Medicina de Zaragoza y distinguido público.

Cumplo gustoso el honor que me hace el Presidente de la Corporación al encargarme de la Presentación del Profesor D. Rogelio Altisent Trota, quien va a cerrar con su intervención las Sesiones Públicas de nuestra Academia antes del verano.

Existe cierta empatía entre nosotros, ya que el Dr. Altisent se encuentra hoy aquí como Experto en Ética Médica, y el que os habla lleva ya más de 15 años, justo desde su jubilación, perteneciendo y actuando en la Comisión de Deontología del Colegio de Médicos de Navarra. Tal vez sea ésta una de las razones de mi designación para este cometido.

Es verdaderamente impresionante el currículum del conferenciante que nos visita hoy día, hasta el punto de que resulta ser una tarea sumamente ardua resumirlo y organizar su exposición en el corto espacio de tiempo de que disponemos, de tal manera que me veo obligado a mencionar tan sólo lo que juzgo más representativo, presentándole, junto a mis respetos, mis disculpas por ello, pero creo que hoy lo importante es que sea él quien haga pleno uso de la palabra.

Se licenció en Medicina en 1978. Obtuvo la Especialidad de Medicina de Familia y Comunitaria en 1984. Doctor en Medicina en 1986, versando su Tesis Doctoral sobre la prevención del alcoholismo. En 1987 obtuvo la titulación de Diplomado en Sanidad. En 1992 orienta su actividad académica e investigadora hacia el campo de la Ética, debiendo mencionarse su graduación en Bioética por la Universidad de Monash, Melbourne, Australia, en 1999. Su labor abarca los tres frentes de la actividad profesional universitaria: asistencia, docencia e investigación, en su mayor parte polarizada hacia su vocación por la Ética.

Actividad asistencial.- Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria (1984) con plaza en propiedad en el Centro de Salud Actur Sur de Zaragoza, del Servicio Aragonés de Salud, manteniendo siempre la actividad asistencial como Médico de Familia, con docencia de primer ciclo y programa de formación MIR, que simultaneó con su vocación deontológica.

Actividad docente.- Acreditado como Profesor Titular de Universidad de Bioética en 2015. Profesor asociado desde 1991 en la Facultad de Medicina de Zaragoza, siendo desde 2003 profesor responsable de la asignatura de Bioética. Ha sido profesor invitado en los programas Máster de Bioética de nueve universidades españolas. Ha dirigido numerosos cursos de formación en Bioética para profesionales de la salud, recibiendo la invitación de diversas instituciones (Organización Mundial de la Salud, Congreso de los Diputados de España, Consejo General del Poder Judicial, Organización Médica Colegial, etc), y siendo ponente invitado en varios Congresos, así como en Reuniones Científicas de ámbito nacional e internacional.

Actividad investigadora.- Ha dirigido nueve Tesis Doctorales ya defendidas. Ha sido Investigador Principal en cinco proyectos de investigación del FIS, coordinando un equipo “consolidado” de investigadores que mantienen su actividad clínica en el marco de la Bioética, con

reconocimiento oficial por parte del Gobierno de Aragón.

Así mismo, ha realizado una estancia de investigación de cuatro meses en la Universidad de Warwick (Reino Unido) que ha repercutido en la línea de trabajo planteada sobre “el médico como paciente”, donde se integran la ética clínica, la deontología y la seguridad del paciente.

Otros aspectos de actuación.- Entre otros muchos cargos, relacionados con su actividad en el campo de la Ética, ha sido vocal de la Comisión Nacional de Deontología del Consejo General de Colegios de Médicos durante un periodo de ocho años, siendo su presidente los últimos tres años. En la actualidad es presidente del Comité de Bioética de Aragón. Cuenta con un centenar de publicaciones de este tema, en un ámbito nacional e internacional, con una suma de Índice de Impacto de 80.

Esta intervención, “La Ética en el corazón de la Medicina” me trae irremediamente a la memoria el libro homenaje que en 2013 dedicó la Organización Médica Colegial a otro gran experto en Deontología Médica, D. Gonzalo Herranz Rodríguez, de ámbito internacional, catedrático que fue de Anatomía Patológica en la Universidad de Navarra, y a quien brindamos desde aquí nuestro recuerdo. Este libro, cuyo título es “Desde el corazón de la Medicina”, y en el que figura como uno de los autores nuestro conferenciante de hoy, me fue entregado en su día por el Colegio de Médicos de Navarra, y desde hoy ha quedado depositado en la Biblioteca de nuestra Real Academia de Medicina de Zaragoza, conmemorando así esta jornada, a disposición de quienes quieran disfrutar de su contenido, como lo vamos a hacer los aquí presentes con la intervención del Profesor Don Rogelio Altisent.

Muchas gracias.

## LA ÉTICA EN EL CORAZÓN DE LA MEDICINA

Ilmos Señores Académicos, Ilmas Autoridades, Señoras y Señores, amigos todos.

Es un honor recibir la invitación para impartir esta sesión científica de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, que agradezco de manera muy especial en la persona de su Presidente el Excmo. Profesor D. Manuel Bueno. Agradezco de igual manera la afectuosa presentación del Académico de Número Ilmo. Sr. D. Miguel Anderiz.

### INTRODUCCIÓN.

La ética está siendo objeto de una especial atención en la comunidad científicomédica durante las últimas décadas. Hemos asistido a un espectacular progreso de las ciencias biomédicas en los últimos 50 años que ha traído grandes beneficios a la humanidad.

Sin embargo, la sociedad también ha contemplado con preocupación los abusos científicos que en el campo de la medicina han mostrado su rostro más amargo en la segunda mitad del siglo XX. Basta traer a la memoria algunos acontecimientos como el desgraciado comportamiento de un amplio sector de médicos en la Alemania nazi, el uso de la psiquiatría que se hizo en el régimen soviético, o incluso más recientemente en países democráticos, la realización de experimentos inmorales con seres humanos como fue aquel lamentable ensayo clínico del Hospital de Tuskegee para personas de raza negra en Alabama, para el estudio de la evolución natural de la sífilis, que EEUU conoció en 1972 gracias a un artículo publicado en el New York Times, donde se denunció que se mantenía al grupo control sin recibir la penicilina que ya estaba disponible desde 1945.

Se puede afirmar que actualmente crece la percepción de que la técnica y la evidencia científica sin la brújula de la ética y el humanismo se muestran insuficientes para dar respuestas satisfactorias a las necesidades de salud de las personas.

Pero, al mismo tiempo, también hemos de recordar que desde los albores de la medicina hipocrática la cualificación moral del médico ha sido, sin ningún género de duda, un requisito para su competencia profesional.

Seríamos, por tanto, unos diletantes si quisiéramos ahora “inventar la pólvora”, pues tal como dijera Sócrates la ética es en el fondo la pregunta básica acerca de cómo debo comportarme; de tal manera que no es necesario ser un pensador ilustrado ni un experto en ética para hacerse este planteamiento vital sobre la búsqueda del bien y la excelencia.

Desde estas premisas me propongo desarrollar una línea argumental que permita fundamentar la tesis de que la ética se sitúa en el corazón de la medicina, de tal modo que cuando se debilita su impulso la tensión moral de la profesión médica se tambalea, como le ocurre a un cuerpo cuyo corazón fracasa en la función de bombear sangre oxigenada.

Con este objetivo me voy a centrar en tres puntos: 1º) haré unas acotaciones conceptuales que me parecen imprescindibles; 2º) dibujaré el escenario de la moderna bioética, y 3º) analizaré el significado de la Deontología Médica. Por último, concluiré con una reflexión sobre el significado que tiene situar la ética en el corazón de la profesión.

### ALGUNAS PRECISIONES CONCEPTUALES.

En el lenguaje coloquial a menudo se emplea el término “ética” con diferentes significados. Es importante clarificar a qué nos referimos o de qué estamos hablando cuando tratamos sobre estas cuestiones, pues si no se maneja un esquema conceptual bien definido se genera confusión y se hace difícil el diálogo y la deliberación.

Conviene diferenciar tres acepciones del concepto “ética”:

- a) Ética como conocimiento moral intuitivo.
- b) Ética académica, como juicio moral analítico y razonado.
- c) La Deontología como ética médica corporativa

**a) Ética como conocimiento moral intuitivo.** Es el juicio espontáneo que hacemos acerca del valor ético de una conducta. Sería, por ejemplo, la valoración casi instintiva que se realiza cuando se afirma que dejar las historias clínicas expuestas al acceso general es éticamente incorrecto. Otro ejemplo sencillo: se considera inaceptable que un médico reciba regalos a cambio de recetar un determinado medicamento. Es evidente que para adquirir este conocimiento moral espontáneo no debería ser necesario tener estudios de ética; bastaría tener unas convicciones sanas y coherencia moral.

**b) Ética académica, como juicio moral analítico y razonado.** Es la argumentación sistemática para explicar por qué una conducta está bien o mal, por qué una decisión es o no correcta. Aquí es donde situamos la bioética (definida como ética filosófica aplicada al campo de la biología y la salud), entendida como disciplina académica que estudia el “porqué” de una valoración ética y cuáles son las razones que fundamentan un determinado juicio moral. Es lo que hacemos, por ejemplo, cuando después de decir que no es correcto dejar las historias clínicas al acceso general, por respeto a la confidencialidad, a continuación explicamos las razones que fundamentan esta valoración. Y decimos: porque supone un grave riesgo de lesión para la autonomía y la privacidad de los pacientes, porque implicaría un deterioro de la confianza en la relación médico-paciente, etc. Es decir, en el campo de la bioética académica se argumenta por qué se hace una determinada valoración ética. Ante el caso de prescribir un medicamento a cambio de un regalo o de un incentivo directo, acabamos de señalar que se puede afirmar por convicción que es contrario a la ética, pero ahora añadimos la explicación sobre el porqué de esta valoración negativa, y decimos: porque pone en riesgo la independencia del juicio profesional.

**c) Ética médica como conjunto de valores y normas que definen la buena práctica profesional.** En este nivel situamos el moderno Profesionalismo que abarca la Deontología. Siguiendo el ejemplo anterior sobre la imprudente exposición de las historias clínicas, encontramos que el Código de Deontología Médica de la Organización Médica Colegial de España (CDM) establece en su Capítulo V que el secreto médico es una obligación fundamental que se sitúa como uno de los pilares de la relación médico-paciente, y en el artículo 30 se concretan las posibles excepciones a lo que constituye un deber básico para los médicos. En el caso de los incentivos a la prescripción el artículo 23 del CDM dibuja con bastante detalle un marco de

referencia deontológica sobre la ética de la prescripción. Pero, para completar este cuadro, todavía necesitamos definir un cuarto concepto que es muy importante a la hora de regular las conductas en las sociedades democráticas:

**d) El Derecho y las normal legales.** Decimos que mientras la ética se interroga sobre el juicio moral de una determinada conducta en sí misma (está bien o mal), las leyes se ocupan del mismo comportamiento, pero desde la perspectiva de las relaciones sociales y su regulación. Las leyes tienen como objeto definir los derechos y los deberes que los miembros de una comunidad tienen obligación de cumplir para garantizar una convivencia justa y pacífica.

Sin embargo, es importante observar que las normal legales no sancionan todas las conductas incorrectas y sólo interviene donde el legislador lo juzga prudente, pensando en el bien común de la sociedad.

Podemos decir, simplificando, que en el ámbito de la ética respondemos ante nuestra conciencia, mientras que en el ámbito del Derecho respondemos ante los tribunales. La Deontología profesional, como veremos dentro de un momento, se sitúa en el intermedio de la senda normativa que camina entre la ética y el derecho.

### UNA BREVE HISTORIA DEL NACIMIENTO DE LA BIOÉTICA.

Se suele atribuir la paternidad del término al oncólogo Van R. Potter (fallecido en 2001 a los 90 años), quien acuñó en 1970 el vocablo “bioética” como una iluminación, mientras iba a trabajar en su bicicleta al laboratorio en la Universidad de Wisconsin (USA). Potter tenía una gran preocupación por el futuro del planeta, dando mucha importancia a la integración de la ecología con el compromiso personal, buscando la unión de los valores con la biología mediante el puente de la bioética.

Aunque hay que decir que posteriormente la bioética ha experimentado una evolución, englobando el estudio de las cuestiones éticas de la biología, de la salud y de las ciencias biomédicas.

Hay tres elementos característicos de la moderna bioética que nos conviene considerar:

**a) El carácter académico.** Se trata de una disciplina susceptible de docencia e investigación, con rango de ciencia humanística y, por tanto, con vocación para el estudio crítico y sistemático de las cuestiones éticas. La bioética se diferencia claramente de la Deontología, pero sin duda puede jugar un papel importante en su fundamentación, explicación y actualización.

**b) El carácter interdisciplinar.** Atañe a todas las profesiones que de algún modo se encuentran implicadas en los campos de la salud y la biología. En el ámbito de la asistencia sanitaria además incorpora a los pacientes y a los usuarios. De igual modo se encuentra vinculada al derecho y a la política, y así se puede hablar de bio-derecho o bio-jurídica y bio-política, en la medida que los temas de estudio se acaban traduciendo en normas jurídicas o sean objeto de debate social y político.

**c) La vinculación a la ética filosófica.** Tal como se ha explicado la bioética se puede definir como filosofía moral (sinónimo de ética filosófica), y por tanto en su seno se pueden observar diferentes tendencias o corrientes de pensamiento (utilitaristas, personalistas, deontologistas, contractualistas, comunitaristas, etc.). Dicho de otro modo, la bioética no es un pensamiento único o una ideología acerca de los problemas morales que surgen en torno a la biología, y por tanto no sería adecuado afirmar, por ejemplo, que “la bioética está a favor o en contra de las madres de alquiler”. En dependencia de los presupuestos filosóficos de los que se parte se puede llegar a

juicios en ocasiones contrapuestos, aunque en muchos casos sea posible el consenso. Uno de los valores añadidos de este componente filosófico es que la bioética es como un “ojo de halcón” que enseña a diseccionar los argumentos y a precisar con fundamento y transparencia la terminología y las razones que dan soporte a una decisión, lo cual facilita el dialogo y la deliberación.

En la configuración de la bioética como disciplina, tal como hoy la conocemos han contribuido tres factores históricos, que se pueden resumir del siguiente modo:

**El progreso científico.** En las últimas décadas asistimos a una continua aparición de avances científico-técnicos que en el campo de la medicina han alcanzando grandes éxitos en la lucha contra la enfermedad. Pero algunos logros también se convierten en una amenaza para el ser humano. La ciencia y los científicos necesitan un mapa de principios morales que les oriente en el servicio a la humanidad, porque no todo lo técnicamente posible es éticamente admisible. La medicina es especialmente sensible a todo ello cuando se ve capaz de sustituir funciones orgánicas vitales (diálisis, trasplantes, nutrición parenteral), o cuando se enfrenta a serias cuestiones éticas en el comienzo de la vida (aborto, técnicas de fecundación asistida, terapia genética, diagnóstico prenatal, clonación) o en su tramo final (técnicas de soporte vital y de reanimación, obstinación diagnóstica o terapéutica, eutanasia, suicidio asistido). Está claro que la tradicional actitud del médico tendente a hacer todo lo que está en su mano precisa en nuestros días de una cuidadosa reinterpretación desde el momento en que hoy las posibilidades de perjudicar al paciente con los avances científico-técnicos son una realidad que hace unos años era impensable.

**Los derechos del paciente.** El paciente es cada vez menos “paciente”. Los ciudadanos han asumido el protagonismo en los cuidados de su salud, han dejado de adoptar una actitud pasiva y son más críticos ante la tradicional autoridad médica. Se podría resumir este punto diciendo que asistimos a una eclosión de los derechos del paciente acorde con los valores de las democracias participativas, la defensa de los derechos humanos y el nacimiento de los movimientos a favor de los derechos del usuario. De tal modo que hoy no es admisible ni ética ni legalmente el despotismo médico, algo que la beneficencia hipocrática hubiera en cierto modo justificado desde su interpretación paternalista.

Por otro lado, el conocimiento médico se ha fragmentado generando un proceso de superespecialización que ha favorecido la despersonalización en la atención sanitaria. Todo esto ha transformado el estilo de la relación clínica en el fondo y en la forma, colocando a los profesionales en la tentación de la medicina defensiva, en cuya prevención la ética debe jugar un papel determinante.

**Nuevos modelos de organización en la atención sanitaria.** La proclamación del derecho a la protección de la salud de los ciudadanos sin discriminaciones es sin duda motivo de orgullo para una sociedad y un valor moral que lógicamente va a implicar a los profesionales de la salud. Un sistema de protección social que garantiza la atención sanitaria es un logro histórico de las sociedades avanzadas y una manifestación de progreso moral. En este contexto, la asistencia sanitaria se presta preferentemente en instituciones y se generaliza la práctica de la medicina en equipos interdisciplinarios. Se incorpora la filosofía y la práctica a la calidad asistencial. Se buscan nuevos modelos para garantizar y recertificar la competencia profesional en un área de conocimiento como la medicina que se renueva en pocos años. La cultura médica incorpora los criterios de eficiencia y sostenibilidad porque los recursos son limitados y la demanda ilimitada. En fin, se podría resumir este punto diciendo que la teoría de la justicia tiene mucho que decir al médico en su práctica clínica y esto es una novedad a la que debe hacer frente la ética académica.

En este marco histórico que acabamos de esbozar se están planteando interrogantes con bastantes preguntas que son nuevas, lo cual exige nuevas respuestas, que en ocasiones no resultan sencillas. Es aquí donde hemos asistido al nacimiento y desarrollo de la bioética como disciplina, como ética filosófica aplicada a los nuevos desafíos que plantean las ciencias de la salud y de la vida.

Pero no perdamos de vista que todo esto es muy reciente, y merece la pena ubicarlo en su contexto histórico.

Veámos que la bioética empieza a arraigar con fuerza en los comienzos de los años 70 en Estados Unidos donde se producen una serie de acontecimientos que conviene tener presentes.

En 1974 el Congreso de los Estados Unidos creó la *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*, con el encargo de que identificaran los principios éticos básicos que deberían dirigir la investigación biomédica. Cuatro años más tarde esta comisión hizo público el *Informe Belmont* donde se propusieron los tres principios fundamentales que hoy se han hecho populares: respeto por las personas en su autonomía, la beneficencia y la justicia; de los cuales se derivan respectivamente el consentimiento informado en la investigación con seres humanos, la ponderación de riesgos y beneficios, y la selección equitativa de los sujetos de experimentación. Se trataba, por tanto, de una propuesta enfocada a la investigación, que inicialmente no contemplaba su aplicación a la ética clínica. Pero muy pronto Beauchamp y Childress pensaron que también sería muy útil aplicar este enfoque a la medicina asistencial y publicaron en 1979 un libro que viene ejerciendo una enorme influencia en el desarrollo de la bioética a nivel mundial: *Principles of Biomedical Ethics* (actualmente en su 6ª edición) donde se ofrece un modelo ético basado en los tres principios del *Informe Belmont* (añadiendo el principio de no-maleficencia). De este modo se configuró la clásica tétrada de principios aplicable a la resolución de dilemas éticos en la práctica asistencial. Estos autores han buscado un procedimiento para la resolución de casos problemáticos donde se puedan encontrar y dialogar las diferentes tradiciones morales que conforman el pluralismo contemporáneo. Esta empresa intelectual es muy atractiva y atrevida desde el momento que parte de las diferentes convicciones de los autores. Tom Beauchamp es utilitarista y James Childress es deontologista. El utilitarismo fundamenta la moralidad en las consecuencias y el deontologismo kantiano en los principios. Para conciliar posiciones tan distanciadas recurren a Sir David Ross, un profesor de filosofía de Oxford (fallecido en 1971), que define los deberes *prima facie* como aquellos que son obligatorios de manera absoluta mientras no entren en conflicto entre sí a la hora de ponerlos en práctica, momento en el que se podría justificar la excepción. La fórmula que proponen Beauchamp y Childress ha tenido éxito en cuanto que se ha universalizado un esquema de análisis y una terminología que facilita el diálogo. Sin embargo, no se puede afirmar que su método garantice el pleno consenso de las tradiciones morales. De hecho, la solución que estos autores adoptan cuando los principios entran en conflicto consiste en justificar las excepciones únicamente por las consecuencias, resultando al fin una ética utilitarista maquillada con adornos deontologistas<sup>1</sup>.

Estos autores intentan alcanzar una regla de oro de aceptación universal, partiendo de la base de que no se pueden tomar las decisiones éticas de la medicina en función únicamente de opiniones personales o de las circunstancias culturales. Es cierto que las culturas ejercen una enorme influencia en los códigos morales, pero aceptar que absolutamente todos los valores están en

---

1 Argumento muy acertadamente desarrollado por Diego Gracia en su obra *Procedimientos de decisión en ética clínica*. Madrid: Eudema, 1991; p 35.

función de la cultura supondría anular la capacidad de crítica intercultural e incluso intracultural. Cuando la vara de medir la moralidad sólo la tiene la propia cultura se cierran las puertas al progreso moral. Cuando un régimen político dictamina la segregación social de las mujeres de acuerdo con la tradición de la mayoría de la población, según la teoría ética del relativismo cultural, la actitud de Occidente debería ser la de limitarse a constatar esta peculiaridad. En el fondo la sociología pasaría a ocupar el lugar de la ética.

La teoría del Contrato Social es otra corriente de pensamiento contemporáneo que defiende fundamentar la dignidad y los derechos humanos fundamentales en el consenso. Esta doctrina filosófica defiende el pacto social como una necesidad para la coexistencia pacífica de los hombres. En el ámbito político el contrato social funciona bien, pero cuando el pacto se convierte en la única fuente de moralidad las cosas se enredan. Una crítica demoledora al Contrato Social como teoría moral podría llegarle precisamente desde la medicina al recordar que no queda garantizado que en la negociación del contrato estén presentes todos los afectados, llevándose la peor parte del acuerdo los más débiles (niños, enfermos, ancianos, incapacitados, inculcos, etc.) que son precisamente los más necesitados de protección y los que no suelen acudir a la mesa de negociación. Un buen ejemplo lo tenemos cuando en la práctica clínica comprobamos la facilidad con que nos deslizamos hacia la denominada “ley de los cuidados inversos”, prestando más atención a quienes más demandan, en lugar de dedicarnos más a quienes tienen mayor necesidad, que por su fragilidad no suelen poner reclamaciones.

Termino este brevísimo paseo filosófico mencionando el personalismo ontológico como corriente filosófica que presta un sólido fundamento a la dignidad humana, al considerar a todos los seres humanos igualmente valiosos, definiendo a la persona como fin en sí mismo y por tanto nunca utilizable sólo como medio.

Para cerrar este punto necesito decir unas breves palabras sobre la escuela filosófica denominada ética de la virtud. La bioética debe tener en cuenta las convicciones, los principios y las consecuencias de las acciones, pero quedaría incompleta si no se prestara atención a las cualidades que el buen profesional debe desarrollar en su trabajo diario para hacer efectivo el empeño por cultivar la dignidad humana. De hecho, Beauchamp y Childress, a pesar de ser autores de corte “principalista”, describen en su obra las virtudes que se corresponden con los principios, las normas y los ideales éticos. Aunque quiero señalar que no llegan a incorporar lo más sustancial de la ética de la virtud: que la moralidad de las acciones repercute también en quien las realiza. Lo expresaba muy bien Platón en Gorgias cuando afirmaba que la injusticia perjudica también a quien la comete, incluso en mayor medida que a la víctima; o también Kant cuando decía que el mentiroso llega un momento en que es incapaz de distinguir la verdad y la mentira. Digámoslo de manera positiva: quien actúa justamente beneficia a los demás, pero también sale mejorado como persona e inclinado a seguir actuando con justicia.

### **EL ESPACIO DE LA DEONTOLOGÍA.**

Quiero ahora plantear una pregunta sobre la que tengo un especial interés: ¿dónde se sitúa un código de deontología profesional? Etimológicamente deontología significa tratado de los deberes, y, de hecho, existe una corriente de la filosofía moral que se denomina “*deontologista*” (de corte kantiano), porque pone el acento en los deberes, que se suele enfrentar a la corriente “*utilitarista*” que fundamenta las decisiones en las consecuencias.

Pero no es éste el sentido que aquí se aplica. Cuando, en este contexto, hablamos de Deontología nos estamos refiriendo a la “moralidad interna” de una determinada profesión; de hecho se habla de Deontología allí donde hay profesiones: medicina, enfermería, farmacia, abogacía, etc.

En las últimas décadas los países occidentales han desarrollado abundante legislación donde se definen los derechos de los ciudadanos en materia sanitaria, lo cual se corresponde con obligaciones legales por parte de los profesionales (secreto profesional, consentimiento informado, atención al enfermo al final de la vida...) y de las instituciones (información epidemiológica, segunda opinión, habitación individual en cuidados paliativos...). No hay duda de que un marco legal adecuado es un avance social indiscutible. Sin embargo, no es difícil entender que si los profesionales no están movidos por un sincero compromiso enraizado en la ética personal, todo será papel mojado, o incluso peor, se puede volver en contra de los pacientes en forma de medicina defensiva. Pensemos, por ejemplo, en lo que ocurre con el consentimiento informado cuando no se ha madurado su fundamento ético, reduciéndolo a la obtención y trasiego de un documento firmado, que puede llegar a un auténtico abandono “ilustrado” de los pacientes más vulnerables, eso sí, cumpliendo escrupulosamente la ley, con el envoltorio de un documento legal que el paciente ha firmado, por ejemplo, como requisito para entrar al quirófano.

La evidencia científica y las normas legales, son indudables banderas del progreso médico y social, pero también parece muy claro que son insuficientes, por sí solas, para alcanzar la auténtica calidad asistencial que el paciente necesita. Hace falta desplegar la dimensión ética cuyo motor será el compromiso personal de los profesionales.

Pensemos en algunos de los momentos éticos más tradicionales de la medicina: la discreción en el manejo de la información confidencial, el respeto hacia las preferencias del paciente, el esfuerzo en el deber de estudio y actualización permanente. Es indiscutible que estos ejemplos son rasgos característicos del buen comportamiento profesional que, sin embargo, serían difícilmente exigibles sólo por la vía legal en el día a día, aunque se pudiera sancionar a quien cometa fallos muy graves. El Derecho establece unos mínimos que son imperativos y exigibles incluso coactivamente, pero sin perder de vista que, en la práctica, sólo la ética personal del profesional puede alcanzar una relación médico-paciente impregnada de humanidad, capaz de transmitir confianza. Es por tanto decisivo lo que queda en manos de la ética personal de los profesionales de la salud, a la hora de alcanzar la excelencia en la calidad asistencial. De hecho, la sociedad y los ciudadanos confían en que un médico por el hecho de decidirse a ejercer esta profesión, asume un compromiso de lealtad hacia el paciente, con un sincero interés por hacer las cosas del mejor modo posible.

Llega el momento de plantear algunas cuestiones que son determinantes para nuestro análisis: ¿queda a la discrecionalidad de cada médico el modo de interpretar y aplicar estos compromisos éticos tan sustantivos en la profesión médica? ¿Todo lo que en una profesión está más allá de lo que establece la ley, es solo un asunto de conciencia personal? En otras palabras, ¿se puede admitir la privatización absoluta de la ética de un médico a la hora de ejercer su profesión? O, ¿cabe, por el contrario, que se le pueda exigir un conjunto de deberes precisamente por haber abrazado la profesión médica, aunque no se lo demande el ordenamiento jurídico? La cuestión no es retórica ni académica, pues está incluso en el sentido común de la gente de la calle: del médico se espera un elevado nivel de exigencia moral, más allá de lo que dictan las leyes.

Pero llegados a este punto, ¿quién decide lo que es ser un buen médico? ¿Es opinable que el médico debe ser compasivo o tratar con cordialidad a los pacientes?.

Para reforzar esta reflexión señalemos algunos ejemplos de cuestiones que son características del Código de Deontología Médica y que difícilmente serían exigibles mediante una norma legal:

- a) No se permite al médico hacer publicidad de sus logros científicos antes de publicar sus resultados en una revista profesional donde se garantice el rigor de los resultados.
- b) Un médico no debe criticar a otro delante de un paciente cuya asistencia compartan.
- c) No es aceptable pedir pruebas molestas o de alto coste para un paciente, con la única finalidad de protegerse legalmente.

Son ejemplos de deberes deontológicos que no se contemplan en la legislación ordinaria, y no porque no tengan relevancia, sino porque la prudencia del legislador evita el exceso de regulación en áreas muy especializadas donde hay que hilar muy fino y donde el trazo grueso del Derecho puede crear más problemas de los que resuelve.

### **ALTERNATIVAS PARA LA REGULACIÓN DE LA PROFESIÓN: CUATRO MODELOS.**

La trascendencia que tiene la atención sanitaria en la sociedad obliga a reflexionar sobre el tipo de regulación que resulta más conveniente para el comportamiento de los profesionales que ejercen la medicina. Es el momento de analizar y discutir qué alternativas podemos considerar. Se pueden plantear, al menos teóricamente, cuatro posiciones a la hora de definir el marco normativo de la actividad profesional:

*Tesis de la libertad profesional absoluta.* Todo quedaría sometido a los valores, criterios y decisiones personales del profesional, con libertad absoluta y sin límites ni regulaciones externas. Si bien se trata de una posición, próxima al anarquismo filosófico, que en nuestro tiempo sería difícilmente defendible, en ocasiones se pueden escuchar razonamientos con este cariz aplicados a la libertad de prescripción, que se reivindica como un derecho absoluto del médico, haciendo una interpretación del concepto de libertad profesional desvinculada de la responsabilidad personal, que a veces tiene un timbre que casi justifica la arbitrariedad.

*Tesis de la regulación legal absoluta.* Todo lo que debe hacer el médico estaría regulado por leyes que se aplicarán en última instancia en los tribunales de justicia. Esta posición desafía al sentido común y a la Filosofía del Derecho, por cuanto supone una judicialización de la relación clínica que convertiría la asistencia sanitaria en una selva de litigios y de precauciones, incompatible con la vida real y con una asistencia sanitaria al servicio de las personas.

*Tesis de mínimos legales universales (Derecho público) y máximos particulares (Ética personal).* Las bases de la asistencia que el médico debe proporcionar al paciente estarían reguladas por la legislación común, sobre la cual el profesional despliega su compromiso personal, elabora sus propios juicios éticos y toma decisiones. Según éste modelo, el binomio Derecho-Ética personal permitiría resolver todas las situaciones, respetando los derechos fundamentales que la legislación establece, y confiando en que la ética personal de los profesionales será una suficiente garantía para la calidad asistencial.

*Tesis de la Deontología y del Profesionalismo.* Supone un perfeccionamiento de la tesis anterior, introduciendo un nivel de exigencia externa y heterónoma que están en un escalón por encima de la legislación. El profesional se compromete públicamente a un nivel de exigencia ética superior a la ley, que viene definido por la doctrina del Profesionalismo, a modo de contrato social

de la profesión médica y, de manera más específica con el Código de Deontología, sobre el cual tendría capacidad disciplinar el correspondiente Colegio profesional, por una concesión de autorregulación profesional que la corporación colegial recibe del Estado.

La defensa de esta tesis para la regulación pública de la profesión no significa crear un espacio protegido, como un coto privado para los médicos, ya que en realidad supone someterse obligatoriamente a un nivel de exigencia para las conductas profesionales que tiene un nivel más elevado que la ley. Es la sociedad y los pacientes quienes verdaderamente se benefician de esta estrategia reguladora.

Hay actitudes y comportamientos éticos que siendo consustanciales y exigibles a una determinada profesión, nunca serán objeto de la legislación ordinaria. En otras palabras, es compatible cumplir la letra de la ley y no comportarse como un buen profesional.

### **LA ÉTICA EN EL CORAZÓN: EL “DUENDE” DE LA MEDICINA.**

Ya en los últimos minutos debo hacer un cambio de tercio para decir que siendo todo lo anterior muy importante, no es lo decisivo para explicar y entender de qué modo la ética se sitúa en el corazón de la medicina. Tanto la Bioética como la Deontología como el Derecho tienden a lo que se ha denominado ética de la tercera persona, es decir al análisis externo de las conductas. Quiero ahora reivindicar la necesidad de cultivar la ética de la primera persona.

Utilizaré la comparación del fútbol. Pensemos en el Reglamento de Fútbol. Sería inimaginable arbitrar o jugar un partido sin unas normas que se apliquen por igual a todos los equipos, a los grandes y a los humildes. Se puede discrepar o discutir si el juez de línea acertó o no al levantar el banderín, pero si se señala un fuera de juego se anula el gol, y esta norma es la misma para todos. Dos tarjetas amarillas son tarjeta roja y expulsión: ésta es la norma igual para todos. Sin reglamento el fútbol sería imposible, sería una anarquía. Pero saberse los artículos del reglamento y aplicarlo a rajatabla no garantiza un buen partido de Liga. Es necesario, pero no es suficiente. Para que haya buen fútbol hacen falta buenos jugadores en el campo, con cualidades técnicas, pero también con compromiso. Es decir, de los jugadores se espera que sean buenos técnicamente, que estén en forma y que respeten el reglamento, pero también es necesario que estén comprometidos con su equipo y con ganas de gol.

Es necesaria la ética personal que impulsa al compromiso de buscar el bien y el respeto del paciente, como lo hace el marcapasos del corazón. Ahí es donde arranca el impulso para la cultivar la empatía y la compasión en la relación clínica, o para implicarse en el trabajo en equipo, o para no claudicar en la formación continuada. Este es el auténtico motor de la buena medicina. Se podría hacer buena medicina sin leyes, pero sin el impulso ético resulta imposible.

Federico García Lorca pronunció en 1933, en Buenos Aires, una conferencia con el título “Juego y teoría del duende”, donde aplicaba a la música, la danza o la poesía la idea de que el “duende” es algo que sale de dentro, y que se diferencia del “ángel” y de la “musa”.

Parafraseando a García Lorca, el “duende” se lleva en la sangre, pero se diferencia claramente de la “musa” que inspira al poeta, y también del “ángel” que deslumbra desde fuera al artista. El “duende” es algo que se siente y pocos saben explicar. El “duende” es algo que sube por dentro y que a veces abrasa, hierde con herida que nunca cura y que, aunque te traspasa como un dardo, nunca mata. El “duende” tiene la magia de inyectar rubor adolescente en las mejillas del anciano.

## REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

A mi me parece que quien tiene vocación para la medicina tiene “duende”. Es lo que permite aguantar el cansancio y los sufrimientos de la carrera, y luego las adversidades del ejercicio profesional. Pero también es este “duende” lo que te hace ser feliz y gozar con el trabajo bien hecho al servicio de cada paciente, sintiéndonos a la vez responsables del sistema sanitario.

En mi opinión el “duende” tiene mucho que ver con la ética que los buenos profesionales de la medicina llevan en el corazón. Muchas gracias.

SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 6 DE OCTUBRE DE 2016

PRESIDE EL  
ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO  
Y MÁRQUEZ DE PRADO

EL ÍNCUBO COMO VECTOR TERAPÉUTICO  
EN LA ANTIGÜEDAD

POR EL  
PROF. DR. D. GUILLERMO FATÁS CABEZA  
CATEDRÁTICO EMERITO DE HISTORIA ANTIGUA  
DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

PRESENTADO POR EL  
ILMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO BASCUAS ASTA  
ACADÉMICO DE NÚMERO



Excmas. e Ilmas. Autoridades, Ilmos. señoras y señores Académicos, distinguido público.

Personalmente deseo dejar constancia, aunque resulte un poco inusual, iniciar esta exposición con un obligado comentario que hace referencia a la génesis de esta presentación, y que considero, les debo a los buenos compañeros y amigos de esta Corporación Académica. Vaya en primer lugar mi gratitud a los amigos de la junta Directiva y quiero resaltar en especial a Manolo Bueno, amigo entrañable y entonces Presidente de esta Academia, del que partió la propuesta de Guillermo Fatás para participar en esta sesión. Amigo Manolo, hoy seguro que disfrutarías de este acto porque se lo feliz que te hacía que esta Academia recibiera a nuestro común amigo Guillermo Fatás, por el que sentías admiración y respeto. También me propusiste para presentar a Guillermo en esta Academia, en recuerdo de épocas pasadas vividas personalmente y por ello me siento orgulloso de haber aceptado este compromiso.

En este acto siempre emotivo de presentación de una sesión científica, por esta Corporación Académica, se retorna al concepto más tradicional de la Academia, porque hoy se constituye en el eje central de la ciencia y la cultura al invitar a Guillermo Fatás, un ilustre aragonés, reconocido intelectual universitario acreditado en el mundo de la Historia Moderna.

Como veremos por su obra, sus trabajos alcanzan a todas las Edades de la Historia, a la Edad Antigua, la fundada por Platón ubicada en Kolonos alrededor del 384 a. C., donde la instrucción allí impartida incluía el estudio de las matemáticas, la dialéctica y las ciencias naturales.

Numerosas son sus publicaciones y trabajos sobre la Edad Media, donde se profesaba un ramo de enseñanza, especialmente de lo que en la universidad medieval se llamó facultad mayor y donde el poema goliardesco *Gaudeamus igitur*, desde entonces, se ha convertido en himno universitario.

Notables son las publicaciones referenciadas en la Edad Moderna y relacionadas con el Renacimiento, como la que hace referencia a la obra en colaboración sobre *Ferdinandus Rex Hispaniarum*: príncipe del Renacimiento, con el capítulo dedicado a Fernando el Católico y Zaragoza, edad de la que arranca el nuevo concepto de humanista y que coincide con el inicio de la modernidad que llevó a la revolución científica del siglo XVII.

Pero también sus actividades las realiza a partir de la Edad Contemporánea, y es en esta etapa donde su “mundo intelectual”, el universitario, del que es protagonista, ocupa un lugar central en la ciencia y la cultura.

Me gustaría que estas iniciales palabras sirvieran para reconocer y distinguir a quien con su laborioso y diario quehacer contribuye de manera relevante al progreso y al entendimiento de la Historia y la Humanidad; a quien con su trabajo, su excelencia, su genio y su compromiso, es portador de los profundos valores a los que, en última instancia, aspiramos a que nos definan como personas.

Una y otra vez, en muchas intervenciones, hemos escuchado firmes y contundentes alegatos en esta real Academia que nos han alertado, sobre cómo la Ciencia y la Humanidad viven enfrentadas a graves desafíos científicos para los que no es fácil encontrar soluciones. Y sin embargo, muchos de nosotros hemos descubierto un denominador común, de que siempre existen caminos explorados, y, como seres humanos, seguimos teniendo esperanza en el futuro. Intentamos avanzar día a día en el camino de la investigación de la verdad sustentada en el conocimiento, porque creemos firmemente que el afán de saber y entender, la pasión por descubrir, crear o imaginar y el impulso a superarnos, son los auténticos motores de progreso y civilización.

Como reza en su amplia biografía, Guillermo Fatás Cabeza nace en Zaragoza, en 1944. Es el mayor de seis hermanos varones. Está casado con Concha García Castán, con la que comparte, además de la vida y de los hijos —Lola, Guillermo, Marisa y Juan José—, la autoría de algún libro. También han plantado un árbol juntos.

Guillermo Fatás —homónimo de su abuelo, de su padre y de uno de sus hijos— lleva toda una vida, como profesor en la Universidad de Zaragoza, donde profesa desde 1966, pasando por todos los escalones por oposición, desde Profesor titular, Agregado y Catedrático Numerario y ahora Catedrático Emérito de Historia Antigua.

De su amplio currículo, del que me limitaré a dar unas simples pinceladas, señalaré que ha publicado más de un centenar de artículos en revistas científicas de su especialidad; las primeras se remontan a 1975 y se prolongan de forma ininterrumpida hasta 2016.

Su obra comprende más de 37 libros, que se extienden desde 1973 sobre la “Edetania: las tierras aragonesas hasta la fundación de Caesar Augusta”. Zaragoza: Caja de Ahorros de la Inmaculada, 1973. ISBN 84-500-5960-7.

“Aragón, nuestra tierra”, en colaboración con E. Fernández Clemente. Zaragoza: Guara, 1977. ISBN 84-85303-03-2

Siendo sus aportaciones más recientes “Fueros de Aragón miniados: las imágenes del Vidal Mayor”. Zaragoza: Fundación Caja Inmaculada, 2014. ISBN 978-84-96869-52-3

“Del patrono de la Universidad de Zaragoza y de cómo fue destruida en 1809”. Zaragoza: Pressas Universitarias de Zaragoza, 2009. ISBN 978-84-92521-82-1

También participa en 29 Colaboraciones en obras colectivas.

“Para una mejor ubicación de Salduba. Segovia y la arqueología romana”, 1977, ISBN 84-600-0934-3, págs. 171-176.

“Sobre Historia Antigua. Estado actual de los estudios sobre Aragón”: actas de las primeras jornadas / coord. Por Agustín Ubieto Arteta, Vol. 1, 1979, ISBN 84-600-1460-6, págs. 119-182

“Cicerón y el buen gobierno en el primer Cinquecento zaragozano. Otium cum dignitate: Estudios en homenaje al profesor J. J. Iso Echevoyen” / coord. por José Antonio Beltrán Cebollada, Alfredo Encuentra Ortega, Gonzalo Fontana Elboj, Ana Isabel Magallón García, Rosa María Marina Sáez, 2013, ISBN 978-84-92522-64-4, págs. 653-664

“Apunte sobre las apreciaciones numismáticas de Requeno. Vicente Requeno (1743-1811): Jesuita y restaurador del mundo grecolatino” / coord. Por Antonio Astorgano Abajo, 2012, ISBN 978-84-15538-83-7, págs. 591-596

“Iluminar la antigüedad: Costa y su “audacia histórica”. Joaquín: el fabricante de ideas” / coord. Por José Carlos Mainer, 2011, ISBN 978 84 8380 267 0, págs. 62-71

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Capítulo 4. “El territorio de Aragón. Tratado de derecho público aragonés”. / José Bermejo Vera (Dir.), Fernando López Ramón (Dir.), 2010, ISBN 978-84-470-3473-4, págs. 165-196

Otras obras: 1975; “El edificio Paraninfo de la Universidad”; “Heráldica aragonesa”, 1993, y “Blasón de Aragón”, 1995 (ambas con Guillermo Redondo); “El Patio de la Infanta”, 1995; “Aragón para ti” (con su mujer, Concha García), reed. En 2004.

En ‘Heraldo de Aragón’ ha dirigido “Historia de Aragón”, 1991; “Padre Ebro”, 2001; “Reyes y Reinas de Aragón”, 2006; “El Pilar desconocido”, 2006; y “Los Sitios de Zaragoza”, 2008.

Fue vicerrector de la Universidad de Zaragoza, etapa en la coincidimos como miembros de la Junta de Gobierno.

Decano de la Facultad de Filosofía y Letras.

Director del Colegio Universitario de Huesca.

Director de la Institución “Fernando el Católico” (1993-2000).

Presidente de la Comisión Española de la Tabula Imperii Romani (Unión Académique Internationale-CSIC; 1989-1995).

Director de Heraldo de Aragón (2000-2008).

Consejero de la Institución “Fernando el Católico”.

De la Real Sociedad Económica Aragonesa de Amigos del País.

De la Sociedad Española de Estudios Clásicos.

Académico correspondiente de la Real Academia de la Historia.

Fuera de España, ha impartido conferencias en Europa y en América (Colonia, Bolonia, Bruselas, Roma, Pau, Ponce (Puerto Rico), en la Fundación Gulbenkian de Lisboa y en la Hispanic Society de Nueva York).

Posee numerosas distinciones y reconocimientos:

Medalla de Plata de la Ciudad de Zaragoza.

Cruz del Mérito Militar de 1ª clase con distintivo blanco.

Premio “Aragón” de la Diputación General de Aragón.

Medalla de Oro de la Diputación de Zaragoza.

Guillermo es uno de los historiadores más destacados de su generación y es, por su profesión y vocación en su más amplia acepción, riguroso analista de las edades de la historia, por la que se desenvuelve de modo universal. Cree en Aragón y que Zaragoza, como evidencia en su amplia obra, ha alcanzado un claro y espléndido desarrollo. De sus conciudadanos, tras mucho cavilar, está razonablemente seguro de que los aragoneses, según su propio criterio, han sido siempre pocos, pero nunca poco.

Como los buenos científicos, desde el análisis de su particular laboratorio de acción, no cree que existan fórmulas mágicas, rápidas y radicales, para la superación definitiva de los problemas. Cree que cada cultura, cada pueblo, tiene que encontrar su camino en función de sus circunstancias y su idiosincrasia.

Si estudiamos a las personas de cada época, si sometemos cada idea a un ensayo empírico riguroso, entenderemos sin apriorismos, mejor, la complejidad de sus circunstancias. Esta forma

de encarar los problemas desde el análisis histórico es claramente innovadora, original y eficaz.

¿Quién no ha sentido una intensa emoción estudiando sus trabajos de historia sobre nuestra tierra? ¿Quién no ha quedado conmovido e ilustrado por su desarrollo histórico? La obra y su relato poetizan la grandeza y el fracaso de los seres humanos que las vivieron; y, como sólo ocurre en las obras de los creadores únicos y universales, tiende a menudo a horizontes inalcanzables y escurridizos de la dignidad y la belleza.

Sus trabajos y publicaciones son modelos que sirven como atalayas desde las que reinterpretar y renovar, cada vez con más sabiduría y eficacia, la muestra de las pasiones humanas.

Así, la corrupción, el poder, la envidia, la crueldad, la hipocresía, el miedo, la cobardía, pero también el amor, la amistad, la ternura o la lealtad, se transforman ante los ojos del lector, en delicados y complejísima tapices, que no solo impactan estéticamente, sino que también son capaces de purificar las emociones.

Sus estudios sobre la Historia de Aragón recrean episodios fundamentales haciéndolos universales y es cuando demuestra un extraordinario talento para convertir un saber especializado en conocimiento accesible y relevante para el gran público.

Guillermo pertenece a una generación que vive su vida con intensidad, que tiene un gran sentido de pertenencia a su ambiente, hacia la literatura, la ciencia, la historia y hacia la realidad de Aragón y que son elementos imprescindibles e inseparables de su obra, siempre envuelta en un aire puro y certero que la hace tan atractiva y cercana, especialmente para los aragoneses que llevamos a Aragón en el corazón.

Los premios Nobel de Medicina de 2014, John O'Keefe y el matrimonio May-Britt y Edvard Moser lo han sido, por descubrir las células que componen el sistema de posicionamiento en el cerebro humano y nos desvelan cuales son las neuronas responsables del funcionamiento de “nuestro GPS” interno dentro del cerebro y han demostrado su estructura detallada a nivel celular, que es la base de funciones cognitivas complejas. Algo parecido consigue en el terreno intelectual el amigo Guillermo, porque enseña a nuestras neuronas del hipocampo como responsables de la orientación y posicionamiento, a comprender el entorno histórico y a “saber dónde estamos y a dónde queremos ir”.

Todo lo que hacemos, amigo Guillermo, se sostiene, entiende y justifica sobre el fondo irrenunciable de lo que hemos sido. Ser es, esencialmente, < ser memoria >. No son palabras mías, son del filósofo Emilio Lledó, que nos permiten valorar y apreciar en su justa medida la memoria de la obra realizada. Pero si ser es, esencialmente, “ser memoria”, yo quiero afirmar aquí que ser es también “ser futuro”, como hoy podremos comprobar al escuchar el relato de tu nueva aportación a la historia, titulada “El íncubo como vector terapéutico en la Antigüedad”, de la que estoy firmemente convencido, nos servirá para comprender sentimientos y vivir vidas y mundos que, de otro modo, no conoceríamos nunca.

Quiero por último decir que hoy he traicionado a mis principios: soy de la opinión que una presentación breve es lo que corresponde a un acto como este, ya que el protagonista es nuestro invitado; pero la importancia y valía del amigo Guillermo, ha hecho imposible que cumpliera con mi criterio y que si lo hubiera aplicado, esta reseña quedaría huérfana de la dimensión intelectual, personal y excelencia profesional de nuestro invitado.

Muchas gracias.

## **EL ÍNCUBO COMO VECTOR TERAPÉUTICO EN LA ANTIGÜEDAD**

El individuo dormido y que sueña presenta un estado que ha interesado siempre a quienes se ocupan de la sanación de males, sean médicos o no. Las ideas sobre qué son, en realidad, los sueños y qué trascendencia tiene lo que sucede en ellos han determinado desde muy antiguo prácticas terapéuticas bien documentadas.

La disertación expondrá, principalmente, las ideas rectoras sobre la 'incubatio' (incluidas las del cristianismo antiguo) y dos casos particulares interesantes: un protocolo hitita del II milenio a. de C. para curar la impotencia sexual masculina; y la clínica que hizo famoso al santuario griego de Epidauro (ss. VI-V a. C.), consagrado a Esculapio, cuya praxis curativa se extendió luego por todo el Imperio Romano.



SESIÓN CIENTÍFICA  
DEL DÍA 20 DE OCTUBRE DE 2016

PRESIDE EL  
ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO  
Y MÁRQUEZ DE PRADO

LA PROFESIONALIZACIÓN DE LA  
GESTIÓN SANITARIA,  
¿POSIBILIDAD REAL O REALIDAD VIRTUAL?

POR  
D. JOAQUÍN ESTÉVEZ LUCAS  
SECRETARIO GENERAL DE LA "FUNDACIÓN AD QUALITATEM".  
PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIRECTIVOS DE LA SALUD

PRESENTADO POR EL  
ILMO. SR. D. JOSÉ IGNACIO CASTAÑO LASAOSA  
ACADÉMICO DE NÚMERO



Ilustrísimo Sr. Vicepresidente de la Academia.

Excelentísimos e ilustrísimos Académicos, Autoridades, Sras. y Sres.

Sabemos que los temas de economía de la salud interesan más cuando la salud de la economía no es buena. Y no creo que descubra nada diciendo que la economía española está enferma, pendiente de cama en UCI, y quizás este ha sido uno de los motivos por los que nuestra Academia ha considerado tratar esta materia en el día de hoy. Sea por un motivo u otro, lo cierto es que nadie discute que las decisiones sanitarias tienen un fuerte impacto económico. Es más, no hay duda de que el volumen de recursos que moviliza cualquier clínico en su actividad diaria es superior al de muchos pequeños y medianos empresarios. Y, sin embargo, a pesar de ello, la profesionalización de la gestión sanitaria no se vislumbra a corto plazo.

Hay muchos ejemplos que escenifican el peso que tiene el sector sanitario en la economía del país, pero solo les daré 3 datos para la reflexión:

Uno de ellos es que la primera “empresa” por número de trabajadores en la provincia de Huesca es el Hospital San Jorge.

Otro que el Presupuesto del Hospital Miguel Servet, hasta hace poco, ha sido similar al del Real Madrid CF.

Y tercero, como saben, que más de 1 de cada 3 euros del gasto total de cualquier CCAA se destina a sanidad.

¿Cuál es la situación actual de la gestión sanitaria en España? Podemos hacer un símil con la respuesta que dio San Agustín cuando le preguntaron si se consideraba inteligente; “depende de si me comparo o me analizo”, contestó. Pues bien, si nos comparamos con otros países, la verdad es que la situación es francamente mejorable. No existe un Cuerpo Superior de Altos Funcionarios del Estado al estilo de los formados por la Escuela Nacional de Administración en Francia. Importamos del modelo anglosajón la figura del gerente, pero no los consejos de administración.

Si analizamos nuestra situación, vemos que a finales de los 80 se trató de empresarizar los hospitales introduciendo un lenguaje empresarial y, así, hablamos de contratos de gestión, contabilidad de costes o clientes, pero manteniendo la rigidez administrativa: plazas fijas, retribuciones uniformes o compras burocratizadas. Es decir, nos quedamos con la jerga, con los aspectos formales, pero sin entrar de verdad en el fondo de la cuestión que era dotar a los hospitales de instrumentos reales de gestión empresarial.

¿Y qué decir de los gestores sanitarios? Pues con estos mimbres no es extraño lo que ocurre. Los gestores somos vistos como cargos políticos del partido en el poder y la permanencia en el puesto va ligada al desenlace de cada proceso electoral y no a los resultados profesionales. Así, en regiones como Aragón donde cada 4 u 8 años suele haber cambio de color gubernativo, la durabilidad del gestor es mucho menor que en otras como Andalucía o Castilla-León, donde

siempre gana el mismo partido político. Todo ello a pesar de que hay consejeros y altos cargos de la sanidad que están intentando de verdad avanzar en este asunto. Pero, por desgracia, no es fácil porque tropiezan con la presión que ejercen militantes y simpatizantes del partido triunfador, que exigen obtener su parte en el reparto de puestos.

Una vez introducido el tema creo que es de la máxima actualidad la pregunta que plantea el título de la conferencia: ¿Existirá en el futuro una posibilidad real de profesionalizar la gestión sanitaria en España o sólo continuará siendo una realidad virtual ?.

Para hablarnos de todo ello contamos con la presencia del Dr. Joaquín Estévez Lucas, una de las personas más cualificadas y que mejor conoce esta cuestión por diversos motivos:

Primero, porque desde el año 2010 ocupa el puesto, que hace unas semanas acaba de revolidar, de presidente de la sociedad española de directivos de la salud (SEDISA), que agrupa a más de mil cien profesionales de la gestión sanitaria pertenecientes a todas las CCAA, lo cual no es fácil de lograr en el contexto actual, sobre todo tratándose de puestos de libre designación. Esto nos permite hablar del carácter integrador y dialogante que ha logrado esta Sociedad bajo la presidencia del Dr. Estévez, sin duda porque tiene la virtud de saber oír, haciendo suyo aquel proverbio chino que dice que el hombre tiene una boca y 2 orejas para escuchar el doble de lo que habla.

SEDISA tiene entre sus objetivos estratégicos fundacionales, tal como pueden leer ustedes en su página web, la profesionalización de los gestores sanitarios. En ese sentido elaboran informes periódicos sobre esta materia que ponen de manifiesto que ahora ya no basta con ser buenos técnicos sino que además hay que desarrollar otras muchas habilidades que requieren una formación específica.

En 2º lugar, porque Joaquín Estévez ha sido cocinero antes que fraile. Tiene una amplia experiencia como directivo hospitalario. Ha sido durante casi 18 años Gerente:

- En el Hospital Nuestra Señora de Sonsoles de Ávila.
- En el Complejo Hospitalario de Salamanca.
- En el Hospital Ntra. Señora de Aránzazu de San Sebastián.
- En las clínicas Quirón, de San Sebastián y Bilbao.
- En el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

Junto a ello, nuestro salmantino orador, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca y médico inspector por oposición, acumula una extensa formación. Es máster en Dirección de Empresas, en Gestión de la Calidad, en Instituciones Sanitarias por el IESE y Experto Europeo en Gestión de Calidad de los Servicios Sanitarios.

Conferenciante y ponente en numerosas jornadas, congresos y foros de gestión sanitaria y economía de la salud, sé que se siente especialmente satisfecho de su libro: “Manual para la gestión sanitaria y de la historia clínica hospitalaria”, que escribió con su amigo y colega el Dr. Jesús Curiel, y del que se han publicado varias ediciones.

En su paso por el País Vasco me consta que nuestro conferenciante encontró a uno de sus referentes: el médico y político Iñaki Azcuna. El Dr. Azcuna fue Consejero de Sanidad del Gobierno Vasco y posteriormente fue elegido Alcalde de Bilbao. En el año 2012 la Fundación “The City Mayor” le nombró mejor alcalde del mundo, en reconocimiento a la evidente transformación que logró de su ciudad y, sobre todo, por hacerlo sin endeudarse. Pues bien, Joaquín repite constantemente una frase del fallecido Dr. Azcuna que decía; “gestionar es fácil, solo consiste

en no gastar lo que no tienes”. Estas simples y sabias palabras enlazan con otras que también le gusta decir al presidente de SEDISA: “gestionar supone aprender a decir que no. Muchos males de nuestro tiempo proceden de la poca práctica del no. Gobernar no puede ser entendido como un largo y cómodo sí”.

El tercer motivo que justifica su presencia aquí, es su actual ocupación desde 2005 como Secretario General Técnico de la Fundación Ad Qualitatem, cuya presidencia ostenta nuestro compañero en esta Real Academia, el Ilustre Académico Dr. Alfredo Milazzo.

Ad Qualitatem, creada en el 2004, juega en nuestro país un destacado papel en el desarrollo de la excelencia y la calidad en la gestión sanitaria. El puesto que allí ocupa le da una perspectiva amplia y a la vez alejada de la primera línea de acción, el papel que deberían jugar los gestores del futuro.

No quiero finalizar sin mencionar un cierto paralelismo entre la situación de la gestión sanitaria en el siglo XXI con otro hecho que tuvo lugar en España en la segunda mitad del siglo XIX, que era el cese generalizado de los funcionarios, que se producía con motivo de los frecuentes cambios de gobierno, para situar en los cargos a sus adeptos, independientemente de su supuesta idoneidad para ocuparlo, lo que fue típico de la época

Sirvan, para que cada uno de ustedes valore si hay similitudes o no, las palabras pronunciadas por D. Ramón de Mesonero, Académico de la Real Academia Española desde 1847, que decía: “El cesante. Uno de estos tipos peculiares de nuestra época. El hombre público reducido a una especie de muerte civil, conocida con el nombre de cesantía, y ocasionada, no por la notoria incapacidad del sujeto, no por la necesidad de su reposo, no por los delitos o faltas cometidas en el desempeño de su destino, sino por un capricho de la fortuna o más bien de los que mandan a la fortuna, por un vaivén político, por aquella ley de la física que no permite a dos cuerpos ocupar simultáneamente el mismo espacio”.

Fue Antonio Maura en un discurso pronunciado en la Academia de Jurisprudencia en 1898 quien planteó la necesidad de cambiar esta lacra de la administración española, tecnificando y profesionalizando al funcionario. Fue en el Estatuto de 1918 cuando se logró la independencia de la Función Pública de los avatares políticos.

Manteniendo esta semejanza, estoy seguro que el Dr. Estévez, hoy desde esta tribuna de la RAMZ, defenderá la profesionalización de la gestión sanitaria, con igual esmero que Maura lo hizo del funcionariado hace más de un siglo. Y, no tengo dudas, de que demostrará que en el siglo XXI la sociedad nos reclama que hagamos una reforma, como entonces se hizo, que permita mejorar la transparencia y la rendición de cuentas y, para ello, sólo hay un camino, que es apoyar la progresiva profesionalización de la gestión sanitaria.





La Profesionalización de la Gestión Sanitaria:  
¿Posibilidad Real o Realidad Virtual?

20 de octubre de 2016

Dr. Joaquín Estévez Lucas



Real Academia de Medicina de Zaragoza

## Contenidos

---

1. Introducción
2. Informe SEDISA sobre la Profesionalización de los Directivos de la Salud 2013
3. Hitos de la profesionalización en los últimos años
4. Balance de la situación actual
5. Reedición del Informe SEDISA sobre Profesionalización de los Directivos de la Salud 2016
6. El valor social de la Profesionalización
7. ¿Posibilidad real o realidad virtual?

passion motivation idea  
creativity strategy  
ation positivity  
covery  
nspiration  
nge  
rowth  
sion  
cooperation  
al focus



## 1. Introducción

---



## El Directivo de la Salud



## Profesionalización

- Proceso por el que se mejoran las habilidades de una persona para hacerla **competitiva en términos de su profesión u oficio** y por el que cualquier ocupación se convierte en una verdadera profesión de la más alta integridad y competencia.
- Objetivo fundacional de la **Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA)**.
- Motor de la evolución que el modelo sanitario requiere: hacia la **calidad, eficiencia y sostenibilidad**.



**Profesión**, del latín *professio*, es la acción y efecto de profesar (ejercer un **oficio**, una **ciencia** o un **arte**). La profesión, por lo tanto, es el empleo o trabajo que alguien ejerce y por el que recibe una retribución económica

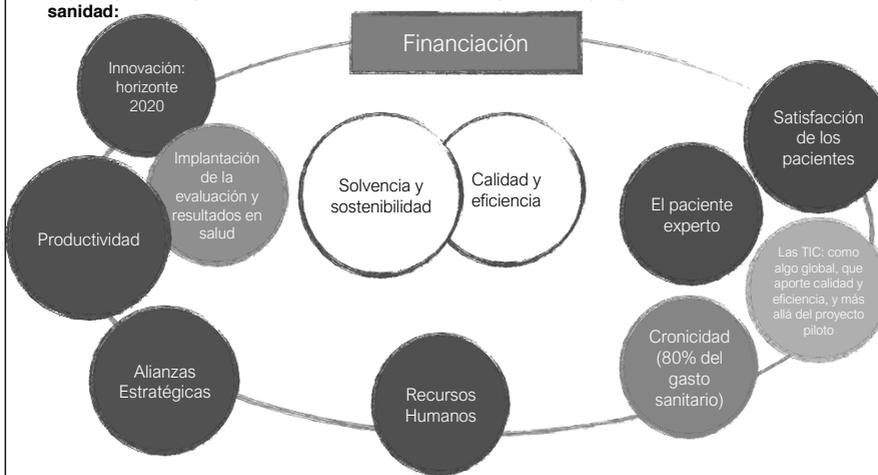
## El directivo preparado

- **Formación**  
Inicial y continuada  
Reglada
- **Experiencia: fundamental**  
Niveles de experiencia (es necesario haber desarrollado diferentes puestos de gestión para dirigir un hospital de referencia, por ejemplo)
- **Competencias y habilidades**  
Liderazgo
- **Valores éticos**  
El paciente como objetivo final



## El directivo y la actualidad del sector

La Profesionalización de los directivos de la salud es más necesaria que nunca, de forma que debe ser **el principal arma para hacer frente a los retos más importantes que presenta la actualidad de la sanidad:**



## 2. Informe SEDISA sobre la Profesionalización de los Directivos de la Salud 2013

---



### Situación del directivo

---

Años de experiencia como directiv@

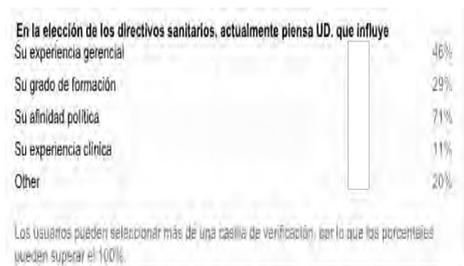


Qué porcentaje de su tiempo dedica a su formación



- El 68% de la muestra tiene más de 10 años de experiencia en gestión sanitaria, y solo el 15% tiene entre 1 y 5 años de experiencia.
- Llama la atención que durante el último año tan sólo el 53% de los directivos ha dedicado tiempo a la formación en habilidades (siendo entre 0 y 15% el tiempo dedicado a formación a lo largo de un año) y más del 44% hace más de 5 años que no se ha formado en este área.

- El 71% considera que la selección del directivo sanitario depende de su afinidad política en mayor medida que su experiencia en gestión, gerencial y/o clínica.
- Asimismo, declaran **no tener autonomía en la toma de decisiones estratégicas** (tan sólo el 17% manifiestan tener autonomía en la toma de estas decisiones).



## Conclusiones: elementos sobresalientes

- 1.- Los profesionales gestores sanitarios valoran como **competencias consolidadas**, el conocimiento de la organización, el compromiso con la organización, la planificación, el trabajo en equipo, la resistencia a la adversidad y la planificación.
- 2.- Las **competencias menos consolidadas** son el nivel de conocimientos, la influencia y liderazgo, la orientación a resultados y la comunicación.
- 3.- Existe una importante capacidad de **mejora en la totalidad de las competencias** si se comparan las competencias percibidas con las deseadas.
- 4.- Los expertos consideran como **competencias más sobresalientes** del directivo sanitario: la resistencia a la frustración, la formación continuada, la calidad y la mejora continua, el conocimiento de la organización, así como el compromiso con la organización, coincidiendo en suma con lo aportado por los socios de SEDISA.
- 5.- Existen, en opinión de los expertos, **posibilidades de mejora en todas las competencias** de los directivos sanitarios.
- 6.- Es sobresaliente el nivel de **coincidencia entre las competencias deseadas por los directivos sanitarios y las recomendadas por los expertos**, apareciendo la mayor diferencia en el deseo por parte de los directivos sobre el nivel de conocimientos.
- 7.- Es llamativa la extraordinaria **dependencia de la vinculación política** en la elección de los directivos a juicio de todos los encuestados.
- 8.- **Los conocimientos en gestión económica, financiera y en comunicación y liderazgo aparecen como los más deficitarios**. En ese sentido, se cree necesario contemplar simultáneamente una **acreditación académica y laboral** para configurar los pasos de la carrera profesional de los Directivos de Organizaciones sanitarias.

## Conclusiones: formación y acreditación académica

### Se aconseja que la formación a recibir debe basarse en la adquisición de:

A.- Conocimientos técnicos, habilidades directivas y actitudes que se sustenten en habilidades sociales, tolerancia y flexibilidad.

B.- Competencias, tales como liderazgo, trabajo en equipo, resiliencia, integridad, ética, comunicación, dirección y desarrollo de personas, orientación a resultados, orientación al cliente interno, entre otras.

C.- Experiencia. En este sentido se estableció un consenso de la necesidad de establecer tramos de experiencia, en razón a la complejidad de las instituciones sanitarias. Se trataría de una acreditación laboral, que debe ser realizada por las organizaciones sanitarias, debidamente reconocidas en el Sistema Nacional de Salud, tras el ejercicio de un puesto de dirección.

### D.- Itinerario profesional:

1.-Entrada en la dirección de Hospitales:

Hospital de nivel 1

Titulación de Máster ó equivalente: 60 créditos.

Obligación de obtener 5 créditos durante la estancia en este puesto de trabajo

2.-Dirección Hospitales nivel 2.

Estancia previa durante un mínimo de 3 años en hospitales de nivel 1

Realización de 5 créditos durante su estancia en la dirección de hospitales de este nivel

3.-Dirección Hospitales nivel 3

Estancia previa durante un mínimo de 3 años en hospitales de nivel 2

Realización de 5 créditos durante su estancia en la dirección de hospitales de este nivel.

## Conclusiones: formación y acreditación académica



- **La acreditación académica** debería ser obtenida en aquellas instituciones, escuelas de negocios y universidades debidamente acreditadas para realizar los cursos de docencia y para homogeneizar deberían referirse a créditos Bolonia, ECTS ó equivalentes.
- **SEDISA recomienda los cursos de formación en gestión sanitaria** que sean avalados por organismos competentes en materia de formación postgrado, como pueden ser los que han recibido la acreditación de ANECA.
- **SEDISA** plantea que en el seno del desarrollo de la **Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias de 2003** y en el **Foro Profesional del Sistema Nacional de Salud**, se estudie la posibilidad de que la **Gestión Sanitaria sea considerada como un área de Capacitación Profesional** y que **SEDISA ejerza el asesoramiento adecuado, a través de una comisión de acreditación en el seno de SEDISA.**

### 3. Hitos de la profesionalización en los últimos años

---



#### 3.1. Disposiciones legislativas

---



- Real Decreto de Troncalidad de 2014, que describe las **Áreas de Capacitación Específicas**

- **Real Decreto de 2015** que regula los **Diplomas de Acreditación Avanzada**

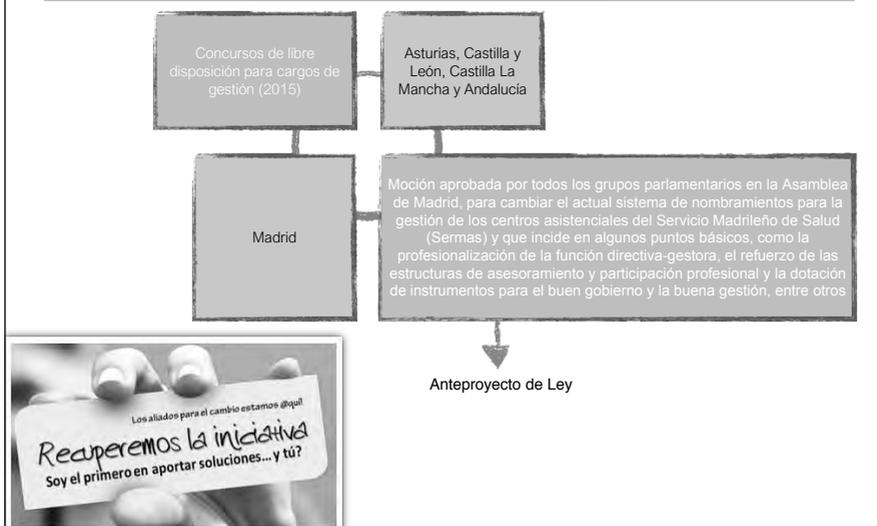
Medidas parciales dado que la regulación propuesta no cubriría el cien por cien de los profesionales dedicados a la dirección y gestión sanitarias. De hecho, el decreto de troncalidad solo es de aplicación a los profesionales médicos, con especialidad previa, en lo concerniente a poder acceder a una Área de Capacitación Específica



### 3.2. La Profesionalización en los programas de los partidos políticos ante las Elecciones Generales del 20 de diciembre de 2015

	<ul style="list-style-type: none"> <li>El partido se propone <b>profesionalizar la gestión sanitaria mediante el desarrollo de un área de capacitación específica</b> que permita la formación especializada de directivos sanitarios, les proporcione un conocimiento profundo de la realidad sanitaria y les dote de competencias de liderazgo e iniciativa para la toma de decisiones basadas en criterios técnicos.</li> <li>Impulsarán una <b>mayor humanización de la asistencia sanitaria con el fin de conseguir una sanidad pública más personalizada</b>, para que pacientes y familiares sean sujetos activos y el eje fundamental de la gestión sanitaria, y que combine excelencia con amabilidad y cercanía.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recoge la <b>promoción de una Estrategia de Buen Gobierno y Gestión de las Organizaciones del SNS</b> que contribuya a mejorar la calidad y eficiencia de los centros, la rendición de cuentas y la transparencia, la participación democrática, la autonomía y la profesionalización de la gestión.</li> <li>De igual forma, recogen en el programa la <b>importancia de la formación continuada de los profesionales sanitarios sin mención a la formación de los directivos sanitarios.</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Al frente de los centros sanitarios públicos habrá <b>directivos profesionales elegidos por su formación y capacitación técnica y no por "afinidades políticas"</b>; se elegirán mediante un procedimiento público, abierto y transparente con participación de representantes sociales y garantizando los principios constitucionales de igualdad, mérito y capacidad.</li> <li>Establecerán un <b>portal de transparencia</b> en el que de forma accesible a ciudadanos y profesionales se incluyan datos de actividad asistencial, calidad científica-técnica o resultados en salud y encuestas de satisfacción.</li> <li>Se incrementarán los <b>incentivos económicos</b> ligados al logro de resultados en salud pero no mencionan los resultados en eficiencia</li> </ul>
	<p>El programa no contempla nada acerca de temas relacionados con la profesionalización de la gestión sanitaria.</p>

### 3.3. Iniciativas autonómicas



### 3.4. Directivos de Enfermería

ESTUDIO DELPHI PARA IDENTIFICAR LAS COMPETENCIAS QUE DEBE TENER EL DIRECTIVO DE ENFERMERÍA

#### Anexo 1

**Objetivo:** Determinar atributos que debiera poseer el profesional de enfermería para desempeñar puestos de dirección en las organizaciones sanitarias

**Método:** estudio en dos fases basado en técnicas de investigación cualitativa de búsqueda de consenso. Primero, mediante Grupo Nominal, explorar los atributos recomendables de forma exhaustiva. Segundo, mediante técnica Delphi, consensuar aquellos atributos deseables.



liderazgo	honestidad	toma decisiones	reputación
compromiso institucional	habilidad comunicación	responsabilidad clínica	conocimientos en gestión
innovación	creatividad	ética	trabajo en equipo
orientado a resultados	capacidad para identificar necesidades usuarios	capacidad motivación	modelo o referencia

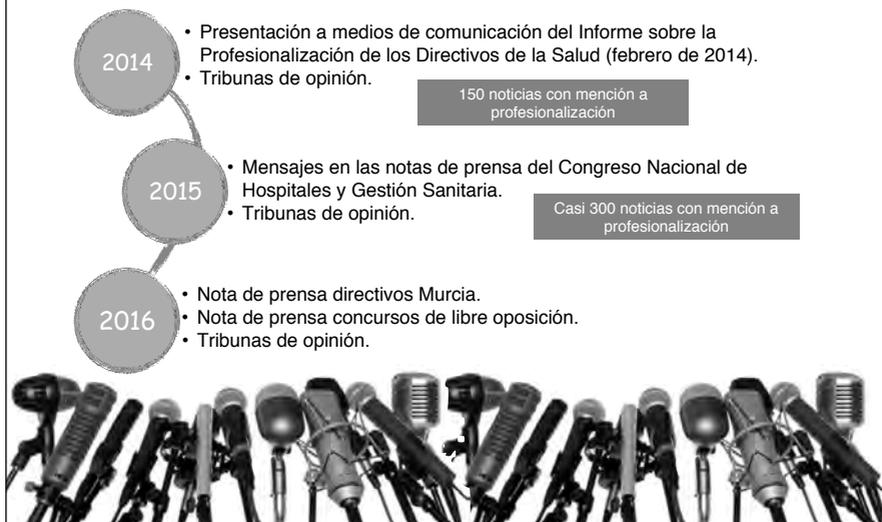
### 3.5. Hitos SEDISA

#### Acercamiento a la clase política

- Debate político en Madrid con partidos políticos (mayo 2015)
- Cartas a gerentes de los servicios de salud, directores generales y consejeros (diciembre 2015)
- Encuentros consejeros de Sanidad
- Compromiso para un Pacto Político, adquirido en el debate celebrado por SEDISA en junio de 2016 por representantes de todos los partidos políticos



### 3.5. Hitos SEDISA. Medios de comunicación



### 3.5. Hitos SEDISA. Comité de Profesionalización



- Actualización del Informe SEDISA sobre Profesionalización de los Directivos de la Salud
- Poner de relieve la prioridad de la profesionalización de los directivos de la salud para la calidad y sostenibilidad del sistema
- Reivindicar transparencia, ética y objetividad en la selección de directivos de la salud

## 4. Balance de la situación actual

---



1. La despolitización de la gestión y la transparencia deben ser un hecho, de forma que el perfil de directivo se establezca como el de un profesional de la gestión, un **cargo sometido a una evaluación objetiva basada en resultados asistenciales, económicos, de participación profesional y de liderazgo social, dentro de un código de buena gestión directiva.**

2. Algunas **disposiciones legislativas** podrían dar solución a esta situación de falta de profesionalización de la gestión sanitaria, tales como el Real Decreto de Troncalidad de 2014, que describe las Áreas de Capacitación Específicas, o el Real Decreto de 2015, que regula los Diplomas de Acreditación Avanzada.

3. Junto a los concursos de libre disposición, es fundamental que **el cese de cargos de gestión se regulen de forma objetiva, por indicadores evaluables.**



4. En el seno del desarrollo de la **Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias de 2003** y en el **Foro Profesional del Sistema Nacional de Salud** debe considerarse la gestión sanitaria como un área de capacitación profesional.

5. En las **Elecciones Generales de diciembre de 2015**, por primera vez, los programas sanitarios de los partidos políticos en algunos casos incluían mención a la profesionalización de la gestión sanitaria.



**6. También desde las comunidades autónomas se están impulsando algunas iniciativas:**

- Moción aprobada por todos los grupos parlamentarios en la Asamblea de Madrid, para cambiar el actual sistema de nombramientos para la gestión de los centros asistenciales del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) y que incide en algunos puntos básicos, como la profesionalización de la función directiva-gestora, el refuerzo de las estructuras de asesoramiento y participación profesional y la dotación de instrumentos para el buen gobierno y la buena gestión, entre otros.
- Estrategia andaluza para la profesionalización de los directivos de la salud, que está desarrollando la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP).

**7. Desigualdad entre comunidades autónomas**

# REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Los criterios han sido un poco más cautos, de forma que no ha habido tanto movimiento ni destituciones.

Ha habido más estabilización, si bien los cargos más significativos se han cambiado sin evaluación.

El Máster en Gestión Sanitaria de la Deusto Business School está destinado a licenciados o grados que quieran vincular su carrera a la gestión. Sin embargo, teniendo en cuenta que son profesionales no funcionarios, difícilmente van a poder optar a puestos directivos.

No existen iniciativas que promuevan la profesionalización.

No se cuenta con muchas personas que quieran dedicar su carrera a la gestión.

Se ha tratado de profesionalizar la función directiva a través de convocatorias de selección de cargos en las que han participado representantes de SEDISA, por ejemplo en las gerencias del Hospital de Valladolid y del Hospital de El Bierzo.

No existen programas de formación en gestión sanitaria.

Se ha conseguido una sensibilización especial al entender todos los grupos de la Asamblea que era necesario aprobar por mayoría una moción para cambiar el actual sistema de nombramientos para la gestión de los centros asistenciales del Servicio Madrileño de Salud.

Fruto de la moción aprobada por unanimidad de todas las fuerzas políticas de la Asamblea de Madrid es la Ley de Profesionalización de la Gestión en la Comunidad Autónoma de Madrid. Recientemente (junio de 2016) el propio Consejo de Sanidad, Jesús Sánchez Martínez, el Proyecto de Ley está a punto de ser aprobado por el Consejo de Gobierno para su tramitación parlamentaria.

Desde la Dirección Gerencia del Sistema Andaluz de Salud (SAS) se insiste constantemente en la necesidad de avanzar decididamente en la profesionalización.

El Anteproyecto de Ley de Sostenibilidad del SPA propuesto por el Gobierno de la Junta de Andalucía, actualmente en tramitación parlamentaria, incluye un artículo (precisamente a propuesta de SEDISA) titulado "Función directiva en el SPA" que recoge la línea de trabajo al respecto.

La Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP) está desarrollando un registro de directivos que da apoyo a la organización en los procesos de selección de estos, que apoye a la profesionalización.

Desde el punto de vista de la formación, en Andalucía, la Escuela Andaluza de Salud Pública cuenta con un grupo de trabajo de Profesionalización y con un programa docente en colaboración con la Universidad de Granada.

No se han revisado los mecanismos de acceso a las tareas de gestión sanitaria.

Desde las últimas elecciones autonómicas de 24 de mayo de 2015 se ha producido la renovación de uno de las nueve gerencias existentes en el ámbito hospitalario, sin haberse seguido en ningún caso un procedimiento reglado de acceso a estos puestos, siendo en todos los casos nombrados y cesados por el Consejo competente en materia de sanidad.

Se han desarrollado 8 ediciones del Diploma Superior de Dirección y Gestión Sanitaria, en el seno de la Escuela de Servicios Sanitarios y Sociales, dependiente del Gobierno de Canarias, con notable éxito de participantes. Lamentablemente, a pesar de haber lista de espera de participantes, la Escuela de Servicios Sanitarios ha decidido no continuar ofreciendo esta titulación.

HA existido una intensa sensibilidad hacia la formación de gestores sanitarios, más acentuada todavía en el caso, en los últimos años de la legislatura anterior.

No existe una carrera de profesionales administrativamente formada entre directivos sanitarios. Lo que ha provocado, entre otros efectos, el retraso en la implementación de determinados contenidos o modalidades de estudio de gestión, como pueden ser la Gestión por Procesos o la Gestión Clínica.

NAVITA CUENTA con un gran esfuerzo en materia de educación. Reconocemos en este departamento algunas cosas en colaboración con DICTIO una gran calidad y se está comenzando a contar de gestión clínica con profesionales de distintos ámbitos y especialidades, con el fin de iniciar un proceso de mejora continua e integración de los procesos asistenciales basados en las competencias del profesionalismo sanitario.

A pesar de que existe algo más de estabilidad, la situación es similar al resto de CCAA. En este sentido, debido a la composición jurídica y patrimonial de los centros hospitalarios y socioasistenciales de utilización pública, Catalunya tiene y ha tenido una realidad diferente con respecto a la profesionalización directiva, puesto que un porcentaje importante de centros no se rigen por la normativa y los criterios propios de la Gestión Directa por parte de la Administración. Por ello, la situación ha sido tradicionalmente distinta, con una menor o inexistente (en los centros privados) politización de los cargos de primer nivel y prácticamente nula en los otros niveles directivos.

Todos los programas Máster en el ámbito de la profesionalización de los directivos de la salud son universitarios.

En la Comunidad Valenciana, los puestos directivos los ocupan sobre todo profesionales del ámbito sanitario, como médicos, inspectores, etcétera que no siempre atesoran experiencias directivas.

No hay líneas de trabajo en la profesionalización de los directivos.

Los puestos directivos están escogidos en función de su reconocimiento profesional como gestores.

Sin embargo, los directivos de la salud se equiparan en obligaciones a los altos cargos de la administración sin que tengan la contraprestación del reconocimiento de los derechos vinculados a los puestos que no son de libre designación (reserva de puesto, carrera profesional, etcétera), ni tampoco un salario equiparable a la responsabilidad que conlleva el cargo.

La situación de Murcia es algo mejor que en el resto de España. La gran mayoría de los directivos de la salud en Murcia tienen mucha experiencia.

En la actualidad, han salido todas las plazas a concurso público de libre designación. En la convocatoria se solicitaba un currículo a discreción del aspirante y la entrevista era potestativa.

Aún todos los cargos directivos de Murcia están consolidados por dicha convocatoria pública con nombramiento de libre designación. Esta vía es más ordenada desde el punto de vista legal administrativo, aunque no incorpora un baremo de méritos y se da la circunstancia de que, por la convocatoria, no se han podido presentar a directivos personas que no tuviesen plaza en propiedad en la administración pública.

NOTA: Las reflexiones recogidas representan la valoración de los expertos consultados

Desde SEDISA se incide en el camino que aún queda por recorrer y se solicita que las iniciativas no se queden en buenos deseos, sino que se traduzcan en medidas realizables

## Valoración transversal

### SITUACIÓN

- Aunque hay algo de sensibilización sobre el tema, no hay mecanismos, ni leyes que garanticen la profesionalización. Se sigue sin evolucionar.
- Sería complicado estandarizar la profesionalización mientras no haya separación legal jurídica entre los órganos que gestores y los que son financiadores, planificadores y de control.
- Existe una gran asimetría entre CCAA en cuanto a la situación de la profesionalización.
- Con frecuencia, la forma de actuar depende más de las personas que de los partidos políticos.
- En los puestos de gerencia es donde más complicada resulta la despolitización.
- Con frecuencia, la carrera profesional de directivos de la salud no existe en el sentido de que muy pocos profesionales quieren llegar a cargos de este tipo dado que los sueldos suelen ser bastante pobres para la responsabilidad que se asume y supone un riesgo para su trayectoria profesional, dado que puedes verte cesado por un cambio de gobierno, sin evaluación alguna.
- Asociaciones profesionales, sindicatos y políticos deben asumir que la profesionalización es una obligación ética y para el funcionamiento de las instituciones. Así, éstas deben ser las primeras interesadas en la profesionalización de la gestión, con el fin de mejorar el sistema sanitario, eliminar las bolsas de ineficiencia y mejorar la gestión de los recursos humanos.
- Contamos con profesionales muy válidos en los puestos de dirección, si bien se han formado ya en el puesto.



### RETOS

- Definir el marco de la profesionalización.
- Creación de un consejo de acreditación.
- Aprovechar la sensibilización social y el debate político sobre la profesionalización para promover cambios reales legislativos en la selección de directivos.
- Que los directivos de la salud sea un grupo de profesionales con todas las consecuencias y que se les vea como tal.
- Todas las comunidades autónomas deben alejarse de los componentes políticos para desarrollar procesos de selección por criterios de preparación y conocimiento. Se trata de establecer una formación reglada y universitaria, con un reconocimiento universitario pasando por diferentes áreas de formación.



### COMPARACIÓN CON DIRECTIVOS DE OTROS ÁMBITOS SANITARIOS

- En la sanidad privada la situación es o queremos pensar que sea, sustancialmente distinta, una vez que la iniciativa privada se rige por principios estrictos de valoración de competencias y del propio desempeño, evaluado éste mediante el cumplimiento de objetivos realistas, medibles, cuantificables y alcanzables y a través del alineamiento con los valores de la organización. Por ello, es evidente que el nombramiento del equipo directivo de un hospital se realice en base a criterios objetivos de selección de personal, y siguiendo las pautas habituales de cada una de las empresas. En la iniciativa privada el puesto se otorga, habitualmente, al más capacitado o adecuado en base a su "job description" teniendo en cuenta todas las habilidades, conocimientos, necesidades, requisitos y adecuación al puesto específico que ha de cumplir el candidato.
- En Enfermería, la situación es similar a la de los directivos de la salud.
- En la sanidad privada, la situación es distinta, una vez que se rige por principios estrictos de valoración de competencias y del propio desempeño, evaluado este mediante el cumplimiento de objetivos realistas, medibles, cuantificables y alcanzables.



### LÍNEAS DE TRABAJO PRIORITARIAS

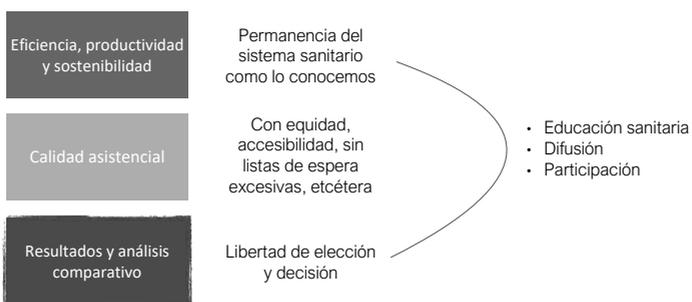
- Seguir sensibilizando a la clase política y a la población sobre la necesidad de la profesionalización de los directivos de la salud.
- Conseguir un área de capacitación específica en el Ministerio de Sanidad y educación relativa la formación y acreditación como especialistas en Gestión Sanitaria. Incluso se podría establecer un título académico.
- Posteriormente conseguir que para el acceso a los puestos directivos sanitarios públicos haya que tener acreditada la capacitación específica oficial.
- SEDISA debe actuar como órgano acreditador más allá de la legalidad, con un sistema de acreditación propio.
- Conseguir una mayor separación entre los órganos gestores periféricos sanitarios y los órganos de control y planificación de manera que haya una mayor independencia gestora, así como en la selección de directivos por las áreas u órganos periféricos.
- Conseguir que el nombramiento de los gestores sanitarios públicos se haga por procedimientos normalizados con baremos de méritos públicos y transparentes, y que se haga por un Tribunal mancomunadamente con miembros diversificados, o por acuerdos de consejos de administración si son empresas públicas.
- Quienes toman decisiones deben ser conscientes de que no es lo mismo nombrar un directivo adecuado que nombrar uno que no lo es, porque esto tiene un impacto importante en la organización en el medio-largo plazo.
- El mismo concepto sea conocido y asumido por los profesionales de un hospital a través de sus órganos de participación.
- Desde SEDISA debemos establecer criterios de profesionalización, clasificar la experiencia y la formación de los puestos directivos.
- Los directivos que ejercen deben seguir mejorando y se debe implantar la evaluación objetiva de sus funciones.
- Definición de los "mapas de competencias directivas" en cada uno de los ámbitos de actuación (Áreas hospitalarias de diversos tamaños, áreas de gestión sanitaria integrada, áreas de AP y áreas de Gestión Clínica).
- En los programas docentes debería incluirse temario específico para sanidad privada, ya que todos están muy enfocados a la sanidad pública.
- La gestión sanitaria debe constituirse en un área evidente de capacitación profesional, lo que contribuirá a la mejora organizativa en términos de estructura, dotación, procesos, procedimientos, resultados, seguridad y percepción por parte de los pacientes.



## 6. El valor social de la Profesionalización



- El fin último de la Profesionalización es el paciente.
- Hemos sido capaces de trasladar a las autoridades y clase política la importancia de la Profesionalización de los directivos de la salud y de la gestión sanitaria, pero aún tenemos el reto de trasladarlo a los usuarios del sistema y ciudadanos.
- A modo de ejemplo:



## 7. ¿Posibilidad real o realidad virtual?

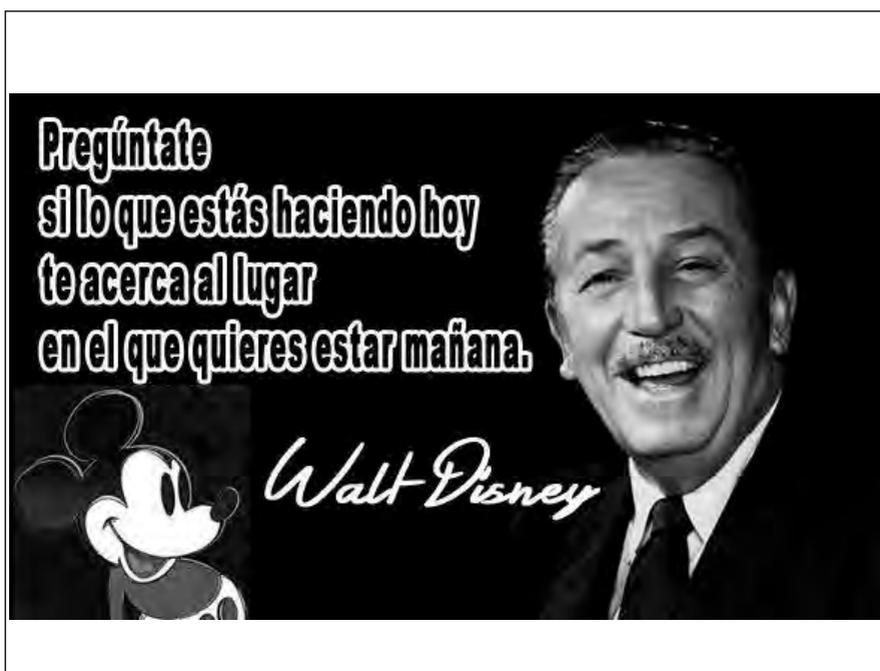


### Posibilidad Real

1. Consolidación de la profesionalización de los directivos
2. Iniciativas por la profesionalización
3. Pasos en despolitización de los procesos de selección

### Realidad Virtual

1. Falta de profesionalización del sistema para la selección, desarrollo de carrera profesional, etcétera
2. Desigualdad en cantidad y calidad de las iniciativas autonómicas
3. Menos pasos en la despolitización de los ceses



La Profesionalización de la Gestión Sanitaria:  
¿Posibilidad Real o Realidad Virtual?

20 de octubre de 2016

Dr. Joaquín Estévez Lucas

SOLEMNE SESIÓN NECROLÓGICA  
DEL DÍA 3 DE NOVIEMBRE DE 2016

EN MEMORIA DEL  
ILMO. SR. D. FERNANDO SERAL ÍÑIGO  
ACADÉMICO DE NÚMERO

PRESIDE EL  
ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO  
Y MÁRQUEZ DE PRADO

INTERVIENEN LOS ACADÉMICOS DE NÚMERO  
ILMO. SR. D. JOSÉ ÁNGEL CRISTÓBAL BESCÓS  
ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO  
Y MÁRQUEZ DE PRADO  
ILMO. SR. D. JOSÉ MANUEL GÓMEZ BELTRÁN



**Intervención del Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós  
Solemne Sesión Necrológica del Ilmo. Sr. D. Fernando Seral Iñigo**

Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos  
Excmas. e Ilmas. Autoridades  
Estimada familia Seral-García  
Sras. y Sres.

Quiero agradecer en primer lugar la confianza depositada en mí por la familia Seral-García, y a la Junta Directiva de la Real Academia de Medicina, para participar en esta solemne sesión necrológica en memoria del Ilmo. Sr. D. Fernando Seral Iñigo.

Marca el protocolo de nuestra Institución, que el Académico más moderno comience la sesión. Me corresponde exponer el currículum del Prof. Seral. En los otros dos discursos de precepto, el Prof. Carapeto y el Dr. Gómez Beltrán, presentarán al profesor, al traumatólogo y al amigo.

Pero, permítanme citarles algunas frases, que para mí definían como era, como veía yo al Prof. Seral:

**Noble**, y decía Baretta “La sangre noble es un accidente de la fortuna; las acciones nobles caracterizan al grande” (G. Baretta, *Frustra letteraria*, Goldini).

**Convinciente**, como Quintiliano, “El espíritu y el vigor mental hacen elocuentes a los hombres” (Quintiliano, *Instituciones oratorias*, X, 7).

**Modesto**, como escribía Browne en sus *Morales Cristianas* “Así como la caridad protege, la modestia previene una gran cantidad de pecados” (Browne, *Christian Morals*).

Resulta complicado resumir el dilatado y brillante currículum del prof. Seral, por lo que he seleccionado y resumido su extensa trayectoria profesional.

Don Fernando Seral Iñigo nació en Zaragoza el día 23 de Septiembre de 1939. Realizó sus estudios de bachillerato en el colegio de P.P. Agustinos de nuestra ciudad, donde comenzó a destacar por sus excelentes calificaciones.

Sin duda, la influencia familiar y la tradición, le guiaron a inclinarse por los estudios de Medicina.

Su abuelo D. Manuel Iñigo Nogués, fue un destacado cirujano general, y su padre, D. Francisco Seral Casas, el iniciador de la saga de traumatólogos.

Completó una brillante carrera, que culminó con el **Premio Extraordinario** de Licenciatura en 1963, el Premio Nacional Fin de Carrera en 1964 y Víctor de Plata al mejor expediente académico nacional.

**Becario** de Fundación Cardenal Albornoza para el Real Colegio de San Clemente de Bolonia (Italia), donde realizó labor asistencial, docente e investigadora los años 1963, 1964 y 1965, en la Clínica Ortopédica e Instituto Ortopédico Rizzoli de la Universidad de Bolonia, con el Profesor Zannoli.

Título de **Doctor**, otorgado por la Universidad de Bolonia con el trabajo "Le fracture dell acetabolo" calificado con sobresaliente cum laude.

Accesit al premio Vittorio Emanuele II de tesis doctorales en 1965.

**Becario** en París por la embajada de Francia en la Cátedra de Cirugía Ortopédica y Traumatología en el Hospital Cochin con el Profesor Merle D'Aubigné los años 1965 y 1966.

**Medico Interno** en la Casa Salud Valdecilla en Santander, con el Dr. D. Luís de la Sierra Cano.

Volvió a Zaragoza a la Cátedra de Patología Quirúrgica B de la Facultad de Medicina, que dirigía el Prof. Manuel González González, Catedrático de Patología y Clínica Quirúrgica, al que consideraba uno de sus maestros, realizando su carrera universitaria bajo su dirección. Profesor Adjunto Interino desde 1967 a 1969, Profesor Adjunto por oposición desde 1969 a 1973 y Profesor Adjunto Numerario de Patología y Clínica Quirúrgica desde 1973 a 1979. Consigue este último año la plaza de Profesor Agregado Numerario de Traumatología y Ortopedia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, puesto que desempeña hasta el año 1983 en el que es nombrado Catedrático.

**Vicedecano** coordinador del segundo ciclo de estudios desde 1980 hasta 1984.

**Director** del Departamento de cirugía, Obstetricia y Ginecología desde 1999 hasta 2001.

**Jefe de Equipo** de Traumatología de la Residencia José Antonio de Zaragoza desde 1973 hasta 1978, en el que es nombrado **Jefe de Servicio** de Traumatología y Cirugía Ortopédica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, puesto en el que permaneció hasta 2011.

Formó a muchas generaciones de Médicos Internos Residentes, y naturalmente a los estudiantes de pregrado, durante su larga trayectoria docente y asistencial.

Formó parte de la **Comisión Nacional de Especialidades** desde 1994 a 1998.

El año 1988, es elegido **Académico Numerario** de la Real Academia de Medicina de Zaragoza. Su discurso de ingreso "Artroplastia total de la cadera: un desafío a la biología".

Dirigió más de 15 tesis doctorales, a prestigiosos especialistas: Bazán, Albareda, Palanca, Lasierra, Aznar, Fernández Fairén, Laclériga, Remartínez, Moros, De Miguel, entre otros y por supuesto la de su hija Belén.

De sus más de 150 publicaciones, señalaremos "Lecciones de patología quirúrgica: generalidades" con el Prof. González en 1976, "Cráneo, columna, vértebras, cara y cuello y extremidades" en 1977, "Lecciones de Traumatología y Cirugía Ortopédica: generalidades" en 1984, "Deterioro del polietileno en las prótesis de rodilla" en 1995, "Abordajes quirúrgicos de la cadera" en 1997, "Fracturas de Pipkin" también en 1997, "Tratamiento de las fracturas de cotillo" en 1998, "New anisotropic bone remodeling model. Structural behaviour of the 3-D fémur" en 1998, "Luxación de rodilla" en 2000.

Revistas científicas tan prestigiosas como la International Orthopaedics, Rev Ortop Traumatol, Acta Orthop Scand, International Pediatrics, Journal of Applied Biomaterials&Biomechanics, y todas las españolas de su especialidad, Rev Esp Cir Osteoarticular, Rev Esp Ortopedia y Traumatología, Rev Esp Pediatría, Avances, Fracturas, entre otras, fueron sus órganos de expresión.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

**Investigador** del Departamento de Estructuras, formas y medios continuos del Centro Politécnico Superior de Sarga.

**Director** 28 cursos monográficos de doctorado.

**Ponente** en numerosos congresos nacionales e internacionales.

Participó como director y colaborador en numerosos **Proyectos de investigación**: de DGA 1996 y 2000 “Simulación del comportamiento de los tejidos blandos. Aplicación al aparato locomotor”. IberCaja 2006-8 Ministerio de Ciencia y Tecnología 2007-9. Fundación MAPFRE 2002-3, Ministerio de Ciencia e Innovación 2012-14.

Consiguió diferentes premios a lo largo de su trayectoria; les nombraré los más importantes:

Premio de la RAMZ en 1968.

Premio Nacional de Investigación de la SECOT en 1993.

Premio Allopro de la SECCA en 1994.

Premio Nacional de Investigación de la Fundación SECOT-CIBA GEIGY en 1994 y 1996.

Premio SECOT de Investigación Básica en Ortopedia y Traumatología y Premio Nacional de Investigación Prodesfama en 1997.

Premio Fundación SECOT-RHONE POULENC RORER en 1998.

Premio SECOT-MENARINI en 1999 y 2001.

Y Premio PFIZER 2001 y 2002.

Participó activamente en sociedades científicas:

Presidente de la Sociedad Española de Cirugía de Cadera en 1993 y 1994.

Presidente de la Sociedad Española de Cirugía de Rodilla en 1999 y 2000.

Presidente de la Sociedad Aragonesa de Cirugía Ortopédica y Traumatología en 1998 y 1999.

Presidente de la Comisión de Docencia e Investigación de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología en 1993 y 1994.

Mi relación con el Prof. Seral comenzó pidiéndole un favor: operó a mi padre. No había sido mi profesor, en realidad no tenía confianza con él, no hizo falta, (como se hacía hasta hace pocos años en todos los servicios) le atendió, ya.

Comenzó una relación, de confianza y cariño, él siguió operando a mis familiares y yo a él.

No creo haberme equivocado en mi percepción del Prof. Seral y permítanme terminar con una frase de Dumas sobre la que algo entiendo “Dios ha querido que la mirada del hombre, fuera la única cosa que no se puede disfrazar” de A. Dumas, (Paul Jones, I. 2).



**Intervención del Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado  
en la Solemne Sesión Necrológica  
en memoria del Ilmo. Sr. D. Fernando Seral Iñigo**

Excmos. e Ilmos. Srs. Académicos  
Excmas Autoridades  
Familia Seral-García  
Señoras y Señores

Tengo hoy el encargo y la responsabilidad de participar en esta sesión, homenaje póstumo al que fue nuestro amigo y compañero, el Ilmo. Sr. D. Fernando Seral Iñigo, que desde 1988 ocupó el sillón número 5, como Académico de Número de esta Real Academia de Medicina de Zaragoza.

El Académico que me ha precedido en el uso de la palabra, el Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós y el que cerrará este acto, el Ilmo. Sr. D. José Manuel Gómez Beltrán, ha glosado previamente y lo hará a continuación, las características científicas y académicas que adornaban a nuestro querido compañero el Prof. D. Fernando Seral, que han sido y estoy seguro serán de alabanza y reconocimiento a su buen hacer durante tantos años, como Miembro Numerario de esta Docta Corporación.

Pero desde mi modesto punto de vista, que espero compartir con este auditorio, hay una faceta en la personalidad de nuestro amigo y compañero Fernando, que ha presidido su comportamiento a lo largo de los años, al mismo nivel que su valía profesional como docente y como médico, que han sido su caballerosidad y su bonhomía, término que encierra una serie de significados que se resumen en: afabilidad, sencillez, bondad y honradez en el carácter y en el comportamiento.

Sin duda, los que tuvimos la suerte de convivir con Fernando, hemos sido capaces de apreciarlos sin ninguna dificultad, porque en Fernando estaban a flor de piel y por lo mismo, eran fácilmente perceptibles.

Su amable sonrisa como preámbulo del saludo, que se proyectaba en la distancia, hasta el siempre afable y cariñoso apretón de manos, eran el reflejo de la satisfacción por el encuentro con el amigo, seguido inmediatamente por las preguntas e interés por la familia y otras circunstancias.

Entre las muchas virtudes que también adornaban a Fernando, estaba su exquisita amabilidad, que acompañaba de gestos caballerosos, sin rebasar el límite de la elegancia y el buen gusto.

Quizá, mi percepción de Fernando como amigo y compañero, pueda aportar un matiz que en nada desdice de su mucha valía como ser humano: ero lo que yo apreciaba como una tenue sombra de timidez, como si quisiera pasar de puntillas por este mundo sin llamar la atención. Esta era su actitud vital y cotidiana, que presidía gran parte de sus actos.

Como toda persona de mente y espíritu cultivado, era un gran aficionado a la música clásica, algo que portaba en su ser, ya que un hermano de Fernando había sido el fundador de “las Juventudes Musicales de Zaragoza”.

Era también un incasable lector, no solo de temas médicos, como corresponde a un gran profesional de la Medicina, sino también de temas muy variados, incluida la novela. La pintura y el cine eran igualmente otros de sus pasatiempos favoritos.

La montaña y el mar eran los lugares elegidos para practicar deportes como el senderismo, el ski, o la pesca en el mar desde un bonito barco, que le permitía reunir a su familia de la que tanto disfrutaba.

La práctica asidua del tenis, que ha mantenido hasta los últimos momentos, estoy seguro que en pareja o frente a alguno de los suyos, era otro de sus esparcimientos y documentada afición, ya que seguía asiduamente las retransmisiones televisadas de los mejores tenistas.

Su honestidad y honradez para con esta Real Academia, le llevó a participar absolutamente en todas sus sesiones a lo largo de los muchos años en que ejerció como Académico de Número. Tanto es así, que cuando vimos su sillón vacío por primera vez, en una de las sesiones iniciales de este año 2016, tuvimos la sospecha, que desgraciadamente se confirmó, de que causas de fuerza mayor impedían su presencia. Pero incluso en esas condiciones de imposibilidad física y molestias insuperables, pedía a sus hijas que le ayudasen a lo que él consideraba su deber para con la Real Academia de Medicina: asistir a sus sesiones.

Nuestro querido compañero Fernando, ha contado a lo largo de su vida con innumerables amigos, entre los que modestamente me gustaría estar. Unos, en razón de su prestigio personal y social, y otros muchos, a los que como pacientes había curado, mejorado o consolado de sus padecimientos. Todos ellos forman una gran legión, que le tendrán para siempre en su recuerdo y agradecimiento imperecedero.

La vocación médica de Fernando, pero, además y sobre todo, la humanidad para con el enfermo, era algo que aprendió desde niño. Su abuelo, D. Manuel Íñigo Nogués, fue durante muchos años y hasta 1941, Director del Hospital Dispensario de la Cruz Roja, y su padre D. Francisco Seral, creó la Escuela de Damas de la Cruz Roja y el ropero de la misma institución, organizaciones humanitarias fundamentales y de un gran valor social en los años de postguerra, para ayuda de los innumerables necesitados de aquella época.

No puedo terminar estas breves notas de recuerdo a nuestro querido compañero Fernando, sin mencionar a Begoña, su adorada esposa, pilar y núcleo fundamental de su queridísima familia, que actuando de contrapunto, sabía encauzar y estimular la siempre pausada actitud de Fernando. Compañera fiel y atenta a las necesidades y deseos de su marido y ejemplo de comportamiento humano en estos últimos y dolorosos meses, basado en la comprensión y en el cariño fraguado a lo largo de los muchos años de convivencia y amor en cristiano matrimonio.

Fernando era un creyente y practicante católico, educado en estos principios morales, éticos y religiosos, durante sus estudios en el Colegio de los Agustinos y años después, y por más de 50 años, formando parte de la Cofradía de la Piedad. Principios, todos ellos, que han presidido su comportamiento profesional, y de forma muy a acusada el familiar.

Su ejemplar forma de vivir en el sentido más amplio, lo ha ejercido y mantenido en el seno de su familia, junto a su esposa Begoña, sus hijas Belén, Cristina y Mónica, que lo eran todo para él.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

A ellas se refería siempre con veneración de padre amantísimo y orgulloso, patente siempre, pero de forma muy especial cuando dos de ellas, por afinidad de sus carreras universitarias, ocuparon la tribuna de esta Real Academia, durante cuyas brillantes exposiciones su semblante se iluminaba de placer y orgullo paterno. Estas hijas, además de dar continuidad a su familia, han sido igualmente sostén y apoyo de Fernando en estos últimos días de dolor y zozobra, que indudablemente le han reconfortado y ayudado a sobreponerse en tan duro trance.

Fernando, tengo la certeza de que has sido un ejemplo para todos tus compañeros de esta Real Academia de Medicina de Zaragoza, entre los que has dejado un recuerdo imborrable de honestidad, caballerosidad, compañerismo y fraterna amistad, pero también y de forma muy sobresaliente, como ser humano, esposo y padre.

Descansa en Paz.



**Intervención del Ilmo. Sr. D. José Manuel Gómez Beltrán  
en la Solemne Sesión Necrológica  
en memoria del Ilmo. Sr. D. Fernando Seral Iñigo**

Excmo. Sr. Presidente, Ilmos. Sra. y Sres. Académicos, Sras y Sres:

Me ha sido encargado realizar el doloroso deber de glosar, en un póstumo homenaje, la figura de éste insigne compañero, recientemente fallecido, con el que he tenido una continua relación a lo largo de su trayectoria vital, siempre basada en el mutuo respeto y admiración.

Conociendo que otros compañeros han tratado sus aspectos científicos, docentes y académicos, he creído oportuno referirme más extensamente a la influencia de su trayectoria traumatológica, sobre la formación de los médicos y su lucha por la Especialidad universitaria.

Este fue su “Caballo de Batalla”, y como muchos otros, que nos dedicamos al ejercicio de esta especialidad, encontramos siempre que faltaba el espaldarazo de la formación en la Licenciatura, que motivara la continuidad en el postgrado.

Pues bien, el Profesor Seral consiguió llenar esta laguna, y así, siempre ostentará el honor de haber sido el primer Catedrático de Traumatología de Zaragoza, y además de sus trabajos, publicaciones, presidencia en Congresos, Sociedades nacionales, locales, subespecialidades, etc., muchos futuros médicos recibieron sus “Lecciones” de esta materia complicada y difícil de encasillar en los Planes de Estudios universitarios en aquellas fechas de instauración, y después, de los intentos de armonización realizados por la Comunidad Europea.

La Traumatología, desde las épocas clásicas, nació para el cuidado de las heridas de guerra, a las que se añadieron las provocadas por accidentes. Posteriormente, se sumaron las infecciones del sistema osteoarticular, reumatismos y la ortopedia, es decir, los métodos de prevención y enderezamiento de los niños.

Se comprende que tantas patologías desbordasen los tratados de la medicina, desde Hipócrates hasta la actualidad, en que se intentó unificarlas con el título de Traumatología y Cirugía Ortopédica. El Tratamiento de los lesionados de la primera Guerra Mundial creó los “Centros de Traumatología”, entre los que destacó el fundado en Viena por Lorenz Böhler, al que acudieron médicos de toda Europa, que lo consideraron el Padre de esta Ciencia. Numerosas Sociedades dedicadas a esta nueva especialidad se fundaron en todos los países, entre ellos España, con fecha 1935.

La fusión de todas las partes de esta especialidad no ha sido siempre fácil, y, así, existían Departamentos en los Hospitales Generales, Pediátricos y finalmente específicos. Y lo mismo podemos decir de los Médicos que profesaron esta tarea.

Espero que las nuevas generaciones de especialistas recogerán los testigos que les dejamos, para continuar en el camino de su estabilización definitiva. Al Dr. Seral le siguen en esta senda su hija Belén y varios miembros de la Cátedra, pero además, muchos alumnos que han bebido de sus fuentes, entre ellos un hijo mío, quién en su puesto de Catedrático en la Universidad Autónoma de Madrid, se esfuerza por mantener la Traumatología en los Planes de Estudios de Medicina, ante los intentos de reservarla al postgrado, en Hospitales.

Pero seríamos injustos si no mencionáramos que el Dr. Seral encontró apoyo, siempre, del Catedrático de Cirugía D. Manuel González, quien creó una Agregaduría en su Cátedra para la Traumatología, posteriormente convertida en Cátedra.

Volvamos ahora, brevemente, a la biografía del Profesor Seral Iñigo.

Nacido en Zaragoza en 1939, tras sus brillantes estudios secundarios, pasó a la Facultad de Medicina de Zaragoza, imbuído de una precoz vocación por ésta especialidad, heredada de sus ancestros, su abuelo materno D. Manuel Iñigo Nogués y su padre D. Francisco Seral Casas, quienes, con su ejemplo, le motivaron para seguir este camino.

El primero fue médico militar, actuando en la Guerra de Cuba, que tras cesar en el ejército, casado con D<sup>a</sup>. Pilar Talués, se estableció en Zaragoza, donde ejerció en la Cruz Roja, siendo elegido Presidente del Colegio de Médicos y Académico de Número de esta Corporación en 1929, hasta su fallecimiento en 1941. El segundo, su padre, D. Francisco Seral Casas, fue Académico Correspondiente y ejerció en la Cruz Roja y, posteriormente, en el Seguro Obligatorio de Enfermedad, donde fue docente de los nuevos becarios (antecedente) de los MIR para la Traumatología. Uno de sus alumnos fue el que relata los hechos.

Al fundarse la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT, en 1935, se sumó a numerosos colegas, como los Doctores Sierra Cano, Sanchiz Olmos y especialmente, el zaragozano D. Manuel Bastos Ansart, autor del Tratado de “Traumatología”, que ha sido considerado como el padre, en España, de esta Especialidad. El profesor Gomar fundó en Valencia la Revista Española de Cirugía Osteoarticular, que, unida a la nacional Revista de Cirugía Ortopédica y Traumatología, acogió los trabajos de los nuevos especialistas.

Con todos éstos estímulos, D. Fernando Seral Iñigo se decantó por su formación en Clínicas de afamados especialistas, y así, estuvo en Valdecilla con el citado Dr. Sierra Cano, en Bolonia con el Dr. Zannoli, en Pesaro, Módena y otros lugares de Italia, pero también en París, con el Dr. Mérle-D'Aubigné, y, a su vuelta a España, opositó a una plaza de Traumatología de la Seguridad Social, donde ejerció hasta su incorporación, como profesor, en la Facultad de Medicina.

Sus trabajos de investigación han sido muy meritorios, especialmente sobre la Biomecánica de las Prótesis Internas, en colaboración con la Escuela Superior de Ingeniería, y sobre las partículas formadas por el roce y el aflojamiento de las distintas piezas, algunos de ellos presentados en esta Academia.

Desde entonces nuestros contactos fueron muy frecuentes, tanto de colaboración en cursos de Doctorado, como en reuniones locales y Congresos de Traumatología y Subespecialidades.

Debo mencionar, con agradecimiento, que formó parte del Tribunal que juzgó la oposición a plaza de Jefe de Servicio de Traumatología del Hospital Provincial, a la que optaba yo mismo, tras la jubilación del Dr. Pérez Serrano.

Su relación con este Hospital era muy estrecha, pues el padre de su esposa Begoña, D. José Manuel García Esteras, era el Otorrinolaringólogo de dicha Institución. Posteriormente, en su ingreso como Académico de Número de esta Corporación, me pidió que fuera uno de sus padrinos.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Pocas cosas me quedan por referir, pero que serán gratas a su familia, su esposa Begoña ya citada, sus hijas, Belén, Traumatóloga, y Cristina, Bacterióloga, también en el Hospital Clínico y Mónica, la única no médica, pero que tiene un hijo, Fernando, que recordará a su abuelo, quizás en su afición al deporte del tenis, o a sus correrías en la montaña y en el Mar Mediterráneo. A su hermano Francisco no he llegado a conocerle.

Finalmente, en nombre de esta Academia, debo manifestar que, aunque conocíamos el mal que desde hacía tiempo aquejaba a su salud, no pensábamos que el desenlace sería tan próximo, y que todos nos ofrecemos a sus familiares, como si continuara en esta Casa.

He dicho.



SOLEMNE SESIÓN DE RECEPCIÓN  
DEL DÍA 17 DE NOVIEMBRE DE 2016

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

LA RESISTENCIA BACTERIANA,  
PARADIGMA DE SUPERVIVENCIA

POR EL  
ACADÉMICO ELECTO  
ILMO. SR. DR. D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA

DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO  
DEL ACADÉMICO DE NÚMERO  
ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA

\*Publicado en tomo aparte.



SESIÓN DE CLAUSURA DEL CURSO 2016  
DEL DÍA 1 DE DICIEMBRE DE 2016

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

VALORES HUMANOS Y PROFESIONALES EN LA  
HISTORIA NATURAL DE LA FENILCETONURIA

POR EL

PROF. DR. D. JUAN JOSÉ CARDESA GARCÍA

CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

PRESENTADO POR EL

ILMO. SR. D. FELICIANO J. RAMOS FUENTES

ACADÉMICO DE NÚMERO



Señor Presidente, Autoridades, Señoras y Señores Académicos, Amigos y Compañeros, Señoras y Señores...

Es para mí un honor, a la vez que un placer, ser el académico elegido para presentar al profesor Juan José Cardesa García, conferenciante invitado por esta docta institución para el acto que esta noche aquí nos ha reunido.

Antes de relatarles los principales datos biográficos, personales y profesionales del Profesor Cardesa, quiero agradecer a nuestro Presidente y a la Junta Directiva el haberme elegido para esta tarea, elección que probablemente tuvo mucho que ver con que quien les habla fue alumno y discípulo del conferenciante.

Quiero extender mi agradecimiento a alguien que ya no está con nosotros, nuestro anterior Presidente el Profesor Manuel Bueno, que también influyó en la decisión y quien, seguro, hoy nos estará escuchando desde algún lugar allá arriba.

Nuestro conferenciante de hoy, el Profesor Don Juan José Cardesa García, aunque ha venido de tierras lejanas, de Extremadura, es aragonés de pura cepa ya que nació en Huesca un caluroso día de San Bernardo en el verano de 1940. Era el segundo hijo de lo que con el tiempo acabó siendo una fratría de diez hermanos, algo que en aquellos tiempos parece que no era tan infrecuente y que hoy día simplemente sería impensable.

Su padre, Don Antonio Cardesa Remón, natural de Biel, provincia de Zaragoza, estudió la Licenciatura en la Facultad de Medicina de Zaragoza, ubicada entonces en el edificio de la Plaza de Paraíso. Tras especializarse en otorrinolaringología en Barcelona, se trasladó a Huesca para iniciar su actividad profesional en el Hospital Provincial.

En la ciudad de Huesca nacieron también sus nueve hermanos. Todos estudiaron en el colegio San Viator y los tres mayores, dado el ambiente médico familiar que vivieron durante años, optaron por venir a estudiar medicina en nuestra Facultad de Medicina. Juan José, el segundo, comenzó su licenciatura en el año 1957, teniendo profesores ilustres, algunos, miembros de esta Real Academia como Gómez-Aranda, Lacasta, Martínez, Rodríguez-Vidal, Martínez Pérez, Jiménez, Rey-Ardid, Pie Jordá, Gómez Lus, Mateo Tinao y Ramón Vinós en su último año en activo.

Eran aquellos años tiempos duros, con mucho frío y cierzo en Zaragoza y, a pesar de haber nacido en Huesca, el estudiante Cardesa no se llevaba nada bien con las bajas temperaturas que le acompañaron varios inviernos en su piel y, al parecer, toda su vida en su memoria.

A punto de entrar en depresión por congelación, su destino climatológico y profesional cambió el año 1961, cuando el afamado profesor Don Manuel Suárez, recién incorporado a la Cátedra de Pediatría de Sevilla, le dijo a su padre: “Antonio, tú que tienes tres hijos estudiando

medicina, mándame alguno a Sevilla". Cuando su padre los reunió para darles el mensaje del Profesor Suárez, rápidamente Juan José, estudiante de 5.º curso, dio un paso al frente y se ofreció a ir a Sevilla, sin mencionar, claro, el motivo climático de su decisión.

Así que en septiembre de ese año se matricula en la Facultad de Medicina de Sevilla, donde fue Alumno Interno de Pediatría por oposición a partir de abril de 1962. Al finalizar la carrera es admitido en la Escuela Profesional de Pediatría de Sevilla, dirigida por Profesor Don Manuel Suárez Perdiguero, donde se especializa de 1964 a 1966. Allí coincidió con compañeros que también se formaron bajo la tutela del Profesor Suárez y que llegaron a ser reconocidos pediatras, como Armando Romanos, Mariano Menéndez, Luis Antonio Domingo Sanz, Antonio Maynar, Josu Solaun, Eduardo Ciria Latre, Ángel Marco Tello, José Luis Olivares, Fermín Cucalón, y algunos más que habían sido alumnos de nuestra Facultad de Medicina.

A través de las jornadas internacionales de pediatría de Sevilla que organizaba el Profesor Suárez por los años sesenta, pudo conocer y aprender de las personalidades pediátricas más importantes del mundo. Allí acudieron los grandes patrones de la pediatría internacional de esos momentos: Fanconi, Prader, Glanzmann, Debré, De Toni, Mathieu, Hungerland, Bickel, Caffey O Nelson, y también los pediatras españoles más eminentes como Galdó, Ballabriga, Cruz Hernández, Sánchez-Villares, Peña, Valls, Casado De Frías, Collado, etc., a estas jornadas acudían con regularidad pediatras de toda España y de Portugal.

Particularmente, había un grupo que no faltaba ningún año, al frente del cual estaba el Profesor Manuel Bueno Sánchez, en esas fechas responsable de la pediatría en la Universidad de Navarra, quien siempre iba acompañado por dos jóvenes pediatras en formación: José Argemí y Alfonso Delgado. Allí el joven Doctor Cardesa comenzó una buena y larga amistad con el Profesor Bueno, quien, junto con Don Manuel Suárez y el Profesor Cruz Hernández fue uno de sus maestros, de los que aprendió no sólo pediatría, sino también ilusión y dedicación docente, y algo muy importante, valores humanos.

Al finalizar su especialización el joven licenciado Cardesa es nombrado profesor de dicha Escuela Profesional, doctorándose en medicina en octubre de 1967. Mas tarde, en noviembre de 1969, consiguió la plaza de Profesor Adjunto de Pediatría por oposición de la Facultad de Medicina de Sevilla.

En los 60-70, el Profesor Cardesa realizó varias estancias en el extranjero para completar su formación pediátrica:

En 1963, como alumno interno en el Kinderspital de Bonn, en Alemania, entonces dirigido por el Profesor Heinz Hungerland, donde trabajó con el Profesor Johannes Brodehl en las técnicas de exploración de la función renal en el niño.

En 1968 pasó varios meses en Zurich con el prestigioso Profesor Andrea Prader, estudiando las técnicas de detección precoz de los errores innatos del metabolismo. Durante dicho período coincidió con nuestro colega zaragozano el Profesor Ángel Ferrandez Longás, que fue Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Infantil Miguel Servet.

En 1971 vuelve a Alemania, esta vez al hospital de la prestigiosa Universidad de Heidelberg, donde, bajo la dirección del Profesor Horst Bickel, dedicó varios meses al estudio del tratamiento dietético de la fenilcetonuria y otros errores innatos del metabolismo. Allí tuvo el privilegio de conocer personalmente al Profesor Robert Guthrie, el pionero de los estudios de las enfermedades metabólicas que diseñó el primer test para detectar la fenilcetonuria que lleva su nombre. El famoso Test de Guthrie.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

En diciembre de 1974, por oposición nacional, accede al Cuerpo Nacional de Profesores Adjuntos Numerarios de Universidad en la especialidad de Pediatría y Puericultura, con nombramiento y destino en la Facultad de Medicina de Sevilla desde 1975.

En 1977 el Profesor Cardesa se traslada en comisión de servicios a la Facultad de Medicina de Extremadura en Badajoz, donde al año siguiente obtiene la plaza en propiedad por traslado, ejerciendo además como Jefe de Departamento de Pediatría del Hospital Materno-Infantil de Badajoz.

En julio de 1979 obtiene por oposición la plaza de Profesor Agregado numerario de Pediatría de Sevilla, y es destinado, en comisión de servicios, a la Facultad de Medicina de Extremadura en Badajoz. En octubre de ese mismo año toma posesión de la plaza por traslado. En octubre de 1981, tras el correspondiente concurso de acceso, obtiene la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura en Badajoz.

Su etapa extremeña, en la que aún está, fue inicialmente un reto con un salto a lo desconocido, ya que Badajoz, en aquellos años y salvo por el “Plan Badajoz” era una ciudad prácticamente desconocida para el resto de España [por cierto, ¿cuantos de los aquí presentes la han visitado?], con una Facultad de Medicina en su infancia que no había terminado su primer ciclo de licenciatura y un Hospital Materno-Infantil recién inaugurado. Todo eran incertidumbres... pero el Profesor Cardesa las compensó y superó con su bagaje de ilusión por comenzar una tarea desde cero, especialmente iniciar la docencia de la pediatría en el curso académico 1977-1978, dentro del 5.º año de licenciatura, en la que se estrenó como profesor en octubre de 1977. En momentos y circunstancias parecidos, un poco antes que él, habían llegado a la joven Facultad de Medicina profesores de la talla de Luis García Sancho (Cirugía), Manuel Pérez Miranda (Medicina Interna) y el aragonés José Arbués Lacadena (Obstetricia y Ginecología). El apoyo de este último, su paisano, junto con el del Profesor Apolinar Rodríguez Albariño (Neurofisiología) fue muy valioso en los primeros meses de estancia en Badajoz.

Al llegar a Badajoz en 1977, contó con la inestimable ayuda de muchos profesionales que ya estaban en el recién inaugurado Hospital Materno-Infantil, y luego con la de otros que se incorporaron con posterioridad; con todos ellos y junto con los cirujanos pediátricos, fue posible construir un gran servicio de pediatría en un hospital de provincias, que además contaba y cuenta hoy, con varias subespecialidades pediátricas, siendo el centro pediátrico de referencia para toda Extremadura y parte del Alentejo portugués. Todo el equipo participaba con interés en la docencia práctica de los estudiantes y, con los años, algunos acabaron incorporándose a la carrera docente como profesores titulares. Algunos de ellos también muy queridos para quien les habla: el cirujano pediátrico Emilio Blesa y sobre todo mi compañero y amigo el Profesor Enrique Galán Gómez, actual Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura, quien fue la mano derecha del Profesor Cardesa durante mucho tiempo hasta su jubilación en septiembre de 2010.

El año 1963 conoció a su esposa, Alegría, aquí presente, y la familia Cabrera. Tras cinco años de noviazgo se casaron en Sevilla en 1968. Los hijos llegaron pronto y seguidos: entre 1969 y 1977 tuvieron cinco. Los tres últimos nacieron en Badajoz. Un total de ocho entre andaluces y extremeños, pero todos con genes aragoneses (el 50% según las Leyes de Mendel). Todo ello en medio de clases, proyectos de investigación, preparación de publicaciones, actividad clínica, y lo más duro: las oposiciones a profesor agregado, que en aquella época, como muchos de los presentes recuerdan, eran en Madrid y constaban de seis ejercicios. Aunque el Profesor Cardesa demostró que era posible, ¡resulta aún difícil imaginar cómo le dio tiempo a todo!.

Alegría siempre ha sido su gran apoyo, tanto en lo personal y familiar como en lo profesional, estando siempre junto a su marido en los momentos importantes, siempre pendiente de lo que él necesitaba. Sus hijos Antonio, Alegría, Juan José, Pilar, Conchita, Rafael, Rocío y Fernando, todos con carreras universitarias y brillantes trayectorias en sus respectivas profesiones, y quienes, entre todos, le han hecho abuelo una docena de veces.

No fueron fáciles los primeros años en Badajoz, donde con esposa y seis hijos, un sueldo que no llegaba, un puesto de trabajo aún por asegurar, y las dificultades de adaptarse a una ciudad desconocida, el joven Profesor Cardesa comenzó a desanimarse. Pero no se dio por vencido y, con la ayuda de los profesores antes citados, se preparó de nuevo las oposiciones, que ganó en julio de ese mismo año, tomando posesión en octubre, por traslado, de la plaza correspondiente en la Facultad de Medicina de Badajoz.

El Profesor Cardesa fue socio fundador, vicepresidente durante doce años y presidente durante cuatro, de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura. En 2012 fue nombrado Hijo Adoptivo de la ciudad de Badajoz en un emocionante acto, al que desgraciadamente no pude asistir personalmente, pero que presencié de principio a fin a través de una grabación de video.

Ha dirigido casi 30 tesis doctorales y varias “antiguas” tesinas (entre ellas la mía). Ha participado como ponente en muchos congresos nacionales, presentado trabajos a numerosos congresos nacionales e internacionales. Ha dado incontables conferencias. Ha colaborado con varios capítulos en todas las ediciones del Tratado de Pediatría del Profesor Cruz Hernández, libro referente de la pediatría española. Ha sido editor de las revistas científicas pediátricas más importantes en lengua castellana: Anales de Pediatría y Revista Española de Pediatría. Ha publicado más de 50 trabajos en revistas de impacto, destacando sus publicaciones sobre la fenilcetonuria y otras enfermedades de origen genético.

Aunque cueste creerlo, el Profesor Cardesa tiene aficiones fuera de la pediatría. Entre ellas destacaré su pasión (nunca mejor dicho) por la Semana Santa sevillana, en la que participa activamente como miembro de la Hermandad de los Negritos, a la que pertenece desde 1969. También le gusta la música clásica: Beethoven, Tchaikowski y Smetana suenan a menudo en su salón, donde de forma adictiva presencia de principio a fin todas las carreras de Fórmula 1. Si quieren ponerlo a prueba, pregúntenle por las rencillas entre Rosberg y Hamilton, pilotos de la escudería Mercedes, campeón y subcampeón del mundo respectivamente en este último campeonato que finalizó el domingo. O más difícil aún, en qué circuito y año ganó Alonso su primera carrera... nadie se acuerda ya de eso... el seguro que sí.

He dejado para el final el recuerdo de algunos momentos importantes para mí compartidos con el Profesor Cardesa, de quien, vaya ello por delante, me consideraré siempre alumno y discípulo.

Como alumno: yo estudié la carrera de medicina en Badajoz y cuando me matriculé de 5.º curso, yo iba para cirujano, principalmente por el impacto que me había producido el Profesor García Sancho, quien con sus clases teóricas y prácticas de cirugía general, me impresionó desde el primer momento... yo quería ser como él.

Pero he aquí que llegó la pediatría y tras varias clases del Profesor Cardesa y sobre todo, tras aquellos imborrables pases de sala con él, cámara de fotos al hombro y carrito con libros para consultar aquellos síndromes malformativos tan raros que tenían algunos neonatos... cambié el quirófano por el nido... y allí me quedé.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Otro momento clave en mi vida fue cuando, tras superar el examen MIR, me cité con el Profesor Cardesa en la cafetería del Casino de Badajoz para preguntarle donde me formaría mejor como pediatra. Él, que me había dirigido la tesina de licenciatura y conocía mi vocación por la investigación y la docencia, me dijo “vete con el Profesor Manuel Bueno a Zaragoza”. Y aquí estoy, gracias al sabio consejo de nuestro conferenciante.

Pero hubo un segundo consejo, que, cada vez que se presenta la ocasión, siempre recuerdo y repito... me dijo (y lo recuerdo casi textualmente): “durante tus años de formación nunca olvides, ni alteres, el orden de prioridades profesionales: 1) aprende pediatría y a ser un buen pediatra; 2) publica algún trabajo científico y 3) haz tu tesis doctoral”. Hoy puedo asegurarles que seguí sus consejos y no me fue nada mal.

La conferencia que nos ofrecerá a continuación el Profesor Cardesa versa sobre una de las enfermedades que más le han interesado y sobre la que más ha publicado: la fenilcetonuria, por la que se interesó tras conocer al Doctor Guthrie durante su estancia en la Universidad de Heidelberg, en Alemania.

El título de su exposición es: “Valores humanos y profesionales en la historia natural de la fenilcetonuria”, en la que nos narrará la historia natural de esta enfermedad devastadora a través de las situaciones y vivencias de los investigadores pioneros que consiguieron una técnica sencilla, fiable y barata de diagnóstico y más tarde, su tratamiento preventivo que evitó que muchos niños sufrieran una discapacidad intelectual grave.

Bienvenido a esta Academia, Profesor Cardesa, esta será a partir de hoy su otra Casa Aragonesa. No deje de visitarla.

He dicho.



## VALORES HUMANOS Y PROFESIONALES EN LA HISTORIA NATURAL DE LA FENILCETONURIA

### 1. INTRODUCCIÓN.

Anualmente nacen más de ciento cuarenta millones de niños. A más de la mitad de ellos, en los primeros días de la vida, se les practica pruebas para detectar precozmente Fenilcetonuria y otros trastornos congénitos. El objetivo es que puedan beneficiarse de un diagnóstico precoz, que permita instaurar un tratamiento adecuado antes de que se produzca daño neurológico irreversible. Es decir, que sean normales y que puedan querer a su padres y familiares como los otros niños, y que tengan la posibilidad de convivir, crecer, desarrollarse, escolarizarse, y llegar a la edad adulta, y constituir una familia en igualdad de condiciones psicofísicas que el resto de los niños de su generación.

Para llegar a este punto, muchos investigadores de distintas disciplinas han contribuido para describir la clínica, aclarar el origen bioquímico y genético variado, establecer un tratamiento eficaz, conseguir un diagnóstico temprano y lograr que tengan una descendencia sin anomalías.

### 2. OBJETIVO.

Esta exposición es un intento de esbozo histórico de algunos aspectos humanos de una enfermedad: la Fenilcetonuria, cuyo estudio ha servido de patrón de referencia para la comprensión, diagnóstico precoz y orientación terapéutica de otros errores innatos del metabolismo (EIM), —su denominación más correcta, hoy en día, es *enfermedades metabólicas hereditarias o genéticas*—, con frecuencia asociados a retraso mental. Su historia es parte importante de las líneas maestras de la Medicina del siglo XX.

Desde la primera descripción de la Fenilcetonuria en 1934 hasta hoy han transcurrido más de ochenta años. Los tres hechos principales, desde el punto de vista clínico, diagnóstico y terapéutico, han sido la descripción de la entidad por Asbjørn Følling en 1934, el tratamiento dietético para prevenir el retraso mental iniciado por Horst Bickel en 1953-54, y la puesta a punto por Robert Guthrie, entre 1961 y 1963, de una de detección precoz, para poder iniciar este tratamiento antes de que se produzca daño cerebral irreparable. Afortunadamente, los tres autores han referido, además de las publicaciones científicas, la parte humana de su descubrimiento<sup>1,2,3</sup>. Estos testimonios, más o menos bien transcritos, van a servir de base a mi exposición. Añadiré ciertos aspectos adicionales que creo interesantes y, finalmente, un pequeño epílogo con algunas consideraciones personales.

### 3. LA FENILCETONURIA.

La Fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad en la cual hay un defecto en el metabolismo del ser humano, por el que un aminoácido aromático esencial, la Fenilalanina, no se transforma adecuadamente en Tirosina, porque falla el sistema enzimático Fenilalaninhidroxilasa (FAH) encargado de ello. Tras comenzar la alimentación por boca después de nacer, en los niños con Fenilcetonuria, la Fenilalanina se acumula en la sangre y en los tejidos, encontrándose en cantidades anormalmente elevadas. Esto provoca daño cerebral y retraso mental después del nacimiento. Durante el embarazo, este daño al niño no ocurre porque la madre no está enferma y tiene la capacidad de regular los niveles de Fenilalanina, y —a través de la placenta—, transmite a su hijo las cantidades necesarias para que crezca y se desarrolle dentro del útero de manera adecuada, sin daño neurológico.

### 4. IDENTIFICACIÓN DE LA FENILCETONURIA.

#### 4.1. Identificación de los dos primeros casos.

En la primavera de 1934, una madre con dos hijos de siete y cuatro años, estaba muy preocupada por el retraso mental que ambos presentaban, asociado a un intenso olor peculiar. El padre era dentista y padecía de asma grave; no podía entrar en la habitación cerrada de los niños debido a que el fuerte olor le provocaba reacción asmática. Ella había consultado en diversas instituciones sin obtener la ayuda o solución esperada. Un colega le sugirió que se pusiera en contacto con el Dr. Asbjørn Følling, profesor de Investigaciones Nutricionales de la Escuela de Medicina de la Universidad de Oslo, en Noruega.

El propio Følling ha recogido por escrito sus recuerdos de la visita de esta madre con sus dos hijos: *“No tenía esperanza alguna de poder ayudarle realmente, y examiné a los niños principalmente porque no quería ser hostil hacia la madre”*. Asbjørn Følling aplica ese principio tan importante en medicina, de tener siempre una actitud profesional de compasión y comprensión hacia el enfermo, que tanto alivia el dolor moral y ayuda a superarlo. Sigue en su relato *“En la exploración clínica de los pacientes no encontré signos significativos salvo que, sin duda alguna, ambos tenían un retraso mental. Los análisis ordinarios de orina fueron normales, pero tras añadir cloruro férrico a la orina apareció una coloración verdosa, que desapareció unos minutos después. Nunca había visto una reacción de ese tipo y tampoco estaba descrita en la literatura. La orina recogida unos días más tarde, tras retirar toda la medicación que recibían, se comportaba de manera similar. Probablemente había una sustancia desconocida en la orina, y el problema principal me pareció que era aislar e identificar esta sustancia”*. El Dr. Asbjørn Følling, con su ayudante el Dr. Kaare Cross, se puso manos a la obra, estableciéndose una estrecha colaboración entre una madre inteligente y un médico que ejerció de manera ejemplar su profesión y, además, tuvo una intuición genial. Al cabo de una semana la madre había recogido veinte litros de orina y Asbjørn Følling había puesto a punto en el laboratorio un método para aislar la sustancia desconocida.

*“El método que se mostró eficaz fue el siguiente: la orina era saturada con cloruro sódico, acidificada con ácido clorhídrico, seguida de una extracción con éter. A continuación, extracción con carbonato sódico, acidificación y reextracción con éter. Algunas impurezas eran removidas con ácido clorhídrico y agua, y el éter era secado y evaporado. Ahora la sustancia podía ser recristalizada a partir de una mezcla de cloroformo/benceno. Todas estas operaciones se hacían en atmósfera de nitrógeno, de otro modo la sustancia hubiera sido destruida por el oxígeno del aire. Durante las extracciones, la prueba del cloruro férrico indicaba la presencia de la sustancia. Después de seis recristalizaciones el punto de fusión permanecía constante a 155°C, sugiriendo que se había obtenido una sustancia pura”*.

*“Después de esta purificación comenzó la identificación de la estructura química de la sustancia... que contenía sólo carbono, hidrógeno y oxígeno... con un peso molecular de 164.4... C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> era la fórmula empírica más probable. Disuelta en agua y con adición de un álcali la sustancia oía a benzaldehído y la oxidación con permanganato potásico producía ácido benzóico y ácido oxálico. Esto sugería una estructura de un anillo bencénico con una cadena lateral de tres átomos de carbono. La configuración más probable era la del ácido fenilpirúvico. La sustancia se mezcló con ácido fenilpirúvico de síntesis, lo que no alteró el punto de fusión, probando por tanto la identidad de la sustancia”. Al esfuerzo y trabajo aplicado por los Drs. Asbjørn Følling y Kaare Closs, hay que añadirle que se realizaba con métodos complejos para la época, sobre un producto biológico que contenía una sustancia con un olor peculiar muy desagradable.*

#### **4.2. Identificación de otros pacientes y primera descripción clínica.**

En su escrito, continúa el Dr. Asbjørn Følling *“Aparentemente, existía la posibilidad de una asociación entre el retraso mental y la excreción de ácido fenilpirúvico. Por esto busqué casos similares. Entre 430 niños internados en instituciones para retrasados mentales, se encontraron ocho enfermos más con la misma reacción al cloruro férrico. La mayoría de los pacientes eran de tez clara, con dermatitis, rigidez muscular, espaldas relativamente anchas y con una postura inclinados hacia delante. No obstante, los dos rasgos distintivos fundamentales eran el retraso mental y la excreción de ácido fenilpirúvico en la orina”. Así aparece recogido en la primera publicación que hace el Dr. Asbjørn Følling en 1934<sup>4</sup>*

#### **4.3. Identificación de la hiperfenilalaninemia.**

*“Probablemente, la excreción de ácido fenilpirúvico por la orina era la manifestación externa de un trastorno metabólico profundo, y mi trabajo siguiente —continúa Følling— estuvo dirigido a explorar este defecto. Por su similitud estructural, la fuente metabólica más probable del ácido fenilpirúvico era la Fenilalanina”. “Intentamos encontrar un método para medir la concentración de Fenilalanina en sangre y en orina, lo cual no era fácil en esa época, en la que los análisis cromatográficos y enzimáticos eran desconocidos. Pensamos en la posibilidad de que un microorganismo fuera capaz de convertir la Fenilalanina en ácido fenilpirúvico”. Sus colaboradores encontraron que el bacilo proteus vulgaris posee esta capacidad, con lo que pudieron determinar la concentración de Fenilalanina de manera indirecta a partir de la reacción coloreada del ácido fenilpirúvico. Este trabajo les llevó cuatro años. “Encontramos un alto contenido de Fenilalanina en la orina de nuestros pacientes y, lo que es más importante, su sangre contenía mucha más Fenilalanina que la sangre normal”, como publicaron en 1938<sup>5</sup>. Diversos experimentos en humanos y animales demostraron que los elevados niveles de Fenilalanina en sangre eran el origen más verosímil del ácido fenilpirúvico, sospechando un bloqueo en el metabolismo de la Fenilalanina.*

#### **4.4 Identificación del carácter hereditario autosómico recesivo de la fenilcetonuria.**

En la primera publicación de diez pacientes se incluían cuatro pares de hermanos, y era razonable sospechar el carácter hereditario, lo que no se podía aseverar de manera categórica, debido al escaso número de casos. En el año 1945 publica 34 casos de Fenilcetonuria, en colaboración con Lous Mohr y Ruud<sup>6</sup>, en los que hay cuatro familias con parentesco próximo entre los padres, y en que dos de los padres tienen siete y cinco hijos, completamente normales, en segundos matrimonios, con lo que demuestran un patrón de herencia autosómico recesiva.

#### **4.5. Intento fallido de identificación de heterocigotos.**

*“En el curso de mis investigaciones en este campo, intente pronto encontrar un método para identificar a los portadores heterocigotos”. “Mi hipótesis era que el metabolismo de la Fenilalanina en los heterocigotos se encontraba, en cierto modo, intermedio entre el de los sujetos normales y el de los enfermos. La primera evidencia apareció al encontrar que la concentración de Fenilalanina en la orina de los heterocigotos era probablemente más alta que en los controles”. La sobrecarga oral con Fenilalanina provocaba tanto en los controles como en*

los heterocigotos excreción de ácido fenilpirúvico en orina. Esto era debido a que el preparado usado era una mezcla de d,l-Fenilalanina y, por entonces, no se conocía que la d-Fenilalanina da lugar siempre a la excreción de ácido fenilpirúvico. La sobrecarga oral de la forma l-Fenilalanina pura no provocaba excreción de ácido fenilpirúvico ni en los sanos ni en los heterocigotos. *“Como era difícil obtener cantidades suficientes de l-Fenilalanina, no hicimos más experimentos hasta años más tarde, encontrando entonces que la sobrecarga oral de l-Fenilalanina en portadores daba lugar a una disminución anormalmente más lenta de la concentración de esta sustancia en sangre”*; esto fue publicado en 1962, aunque ya había sido confirmado previamente por Hsia en 1956<sup>7</sup>.

## 5. CONOCIMIENTO DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS.

Al comienzo de los estudios de la Fenilcetonuria, eran muy escasos los conocimientos sobre el metabolismo de los aminoácidos aromáticos. Aunque la transformación de Fenilalanina a Tirosina era conocida, la mayoría de los investigadores asumía que la principal vía de transformación de la Fenilalanina era hacia el ácido fenilpirúvico. No se disponía de l-Fenilalanina comercial suficiente para los estudios experimentales. Prácticamente todos utilizaban d-l-Fenilalanina en la experimentación, lo cual hacía muy compleja la interpretación de los resultados.

En el año 1944, unos diez años después de la primera descripción de Asbjørn Fölling, Berneim demostró que la principal vía catabólica de la Fenilalanina es la transformación por parahidroxilación en Tirosina<sup>8</sup>. Esto permitió trabajar en una dirección determinada hacia donde se encontraba el probable fallo metabólico. Esto fue demostrado en 1947 por Jervis<sup>9</sup>, que localizó el error metabólico en una incapacidad de transformar la Fenilalanina en Tirosina.

En 1952 Udenfriend y Cooper<sup>10</sup> describieron el sistema enzimático Fenilalaninhidroxilasa que convierte la Fenilalanina en Tirosina. En 1953 Jervis<sup>11</sup>, en la biopsia hepática de dos enfermos con Fenilcetonuria, demostró que el defecto de parahidroxilación era debido a la actividad deficiente de ese enzima.

Con posterioridad, entre 1957 y 1963, Kaufman y su grupo<sup>12,13</sup> demostraron la complejidad del sistema Fenilalaninhidroxilasa, en el que están implicados varios sistemas enzimáticos y cofactores, de los que los principales componentes son la BH4 (Tetrahidrobiopterina) y la DHPR (dihidropteridinereductasa), y que estos componentes forman parte de otros sistemas de hidroxilación, fundamentalmente en la transformación de Tirosina a Dopa y de Triptófano a 5-OH-Triptófano, precursores de la Dopamina y Serotonina respectivamente, dos neurotransmisores de gran importancia funcional y para el neurodesarrollo.

## 6. EL TRATAMIENTO DIETÉTICO DE LA FENILCETONURIA.

Al alemán Horst Bickel, Catedrático de Pediatría en Heidelberg durante muchos años, debemos la puesta a punto de este tratamiento que, afortunadamente, puede prevenir el retraso mental. ¿Cómo fue esto? Es una historia deliciosa narrada directamente por el mismo Prof. Bickel en 1961. *“En el año 1949 estaba trabajando como asistente en el Hospital Infantil Universitario de Zürich (Kinderspital). Su catedrático, el Profesor Guido Fanconi, tenía por costumbre comenzar la visita a las siete y media de la mañana, invierno y verano. Un día me preguntó si a cada uno de los niños con retraso mental le practicábamos el test del cloruro férrico en la orina para descartar Fenilcetonuria. Debo confesar que no había oído hablar de esa enfermedad. Fanconi, que era un gran madrugador, acababa de leer esa misma mañana un extenso artículo de Mutner y Quin sobre la Fenilcetonuria. Ordenó que se tuviera el reactivo de cloruro férrico en*

*todas las salas de hospitalización, para aplicarlo a cada niño que tuviera retraso mental. Después de varios meses de resultados negativos, el reactivo desapareció de las estanterías de las salas.”*

*“Más tarde, en ese mismo año, comencé a trabajar como becario en el Hospital Infantil Universitario de Birmingham, con el profesor Squire. Quedé sorprendido por el alto nivel de la Pediatría en este hospital inglés. Fanconi me había hecho concebir la idea de que en Zúrich se encontraba el Hospital Infantil de más alto nivel del mundo. De este modo, para impresionar al Dr. John Gerrard, amigo y colega en Birmingham, le pregunté por qué no investigaban Fenilcetonuria en los niños con retraso mental. Pronto comenzó con el test de cloruro férrico en la consulta externa y el tercer paciente fue positivo.*

*Sheila, una niña de dos años de edad, de origen irlandés, con retraso mental severo, no se mantenía ni sentada ni en pie, y no prestaba interés alguno a lo que le rodeaba. Tenía cabello áspero y claro, eccema y un olor característico a ratón. Su madre no se inmutó cuando yo le mostré orgulloso mi hermosa cromatografía en papel con la intensa mancha de Fenilalanina en la orina, confirmando el diagnóstico. Me esperaba impaciente todas las mañanas frente al laboratorio, preguntándome cuándo iba, por fin, a encontrar un modo de ayudar a Sheila. Estaba muy trastornada y no aceptaba el hecho de que por el momento no se conocía tratamiento para la Fenilcetonuria. ¿No podía yo encontrar uno?*

*Bajo la presión de esta madre, mis colegas J. Gerrard, EM Hickmans y yo nos preguntamos si no habría una relación causal entre el exceso de Fenilalanina en los líquidos biológicos de Sheila y su daño cerebral y si no se podría mejorar su situación reduciendo la ingestión de Fenilalanina. Esto podía realizarse ofreciéndole un hidrolizado de caseína pobre en Fenilalanina como principal fuente de proteínas en la dieta, cuya preparación me había sido comentada por I. Woolf, bioquímico en el Hospital de Great Ormond Street en Londres. Yo, personalmente, manufacturé este hidrolizado especial en nuestro laboratorio, y fue utilizado en un ensayo terapéutico que comenzó en diciembre de 1951, cuando la niña tenía dos años y dos meses (habiendo transcurrido más de un año desde su diagnóstico). Su mejoría con la dieta fue obvia: a los pocos meses comenzó a sentarse, a ponerse en pie y mantenerse sin apoyo y a caminar sola. Igualmente comenzó a relacionarse bien con la madre y con las enfermeras. Su pelo se volvió más suave y oscuro y desapareció el olor peculiar que tenía. Sin que la madre tuviera conocimiento de ello, añadimos de nuevo Fenilalanina a la dieta. A las 24 horas comenzó a deteriorarse volviendo rápidamente a su situación anterior. De nuevo se introdujo la restricción de Fenilalanina y la niña recuperó las adquisiciones que había perdido. La niña volvió al Hospital para confirmar lo que la madre había observado en casa. Con este motivo se hizo una película antes y después de la sobrecarga con Fenilalanina”. Constituye un documento excepcional, que tuve la oportunidad de ver en el año 1971, en el que se aprecia la modificación en el comportamiento y en las capacidades motoras de la niña, con una clara mejoría. Con posterioridad, y realizando la dieta, la niña continuó su mejoría. Desgraciadamente la madre perdió interés y abandonó el tratamiento. Sheila, quedó recluida en un hospital psiquiátrico y falleció en 1999.*

Lo más relevante y trascendente es que se había cambiado de forma radical el pronóstico de la enfermedad: de un proceso teratológico progresivo e irreversible se podía pasar a un cuadro de retraso mental evitable<sup>14,15</sup> de gran interés para el médico práctico y para las autoridades sanitarias. El Profesor Bickel termina su relato con las siguientes palabras: “Seguramente, con un comienzo más precoz del tratamiento dietético y con mejores condiciones sociales para la continuación del mismo, el desarrollo de Sheila hubiera sido más satisfactorio”. Horst Bickel falleció el uno de diciembre del año 2000, habiendo visto realizado y consolidado este anhelo.

Hoy en día se ha podido establecer una aceptable correlación genotipo-fenotipo, de manera que, además de la dieta, hay nuevas posibilidades terapéuticas con BH4 oral para aquellos niños que son portadores de mutaciones con alelos y que responden favorablemente a esta terapia. Aproximadamente un tercio de niños se encuentran en esta situación, que alivia de manera significativa la rigidez de la dieta, y mejora su calidad de vida y el pronóstico.<sup>16</sup>

## 7. LA INTRODUCCIÓN DEL ESCRUTINIO DE LA FENILCETONURIA.

¿Cómo podría iniciarse un tratamiento más precoz para evitar este daño neurológico? Evidentemente con un diagnóstico más temprano. La prueba diagnóstica del cloruro férrico no era válida para este fin, pues se hace positiva a partir de los seis meses de edad, o más, en los pacientes con Fenilcetonuria. A esa edad ya se ha producido daño neurológico no recuperable. Era preciso encontrar una técnica de diagnóstico precoz sencillo y aplicable a todos los niños en los primeros días de vida.

Esta técnica o método, de importancia trascendental para la identificación temprana del riesgo de retraso mental y para poder hacer su prevención mediante tratamiento dietético precoz, es el resultado del trabajo y del esfuerzo del Dr. Robert Guthrie, que puso a punto el conocido todavía hoy en día como “Test de Guthrie”. Fallecido el 23 de junio de 1995, nos dejó su historia en un relato entrañable<sup>17</sup>.

El Dr. Robert Guthrie, microbiólogo y biólogo, trabajaba en investigación sobre el cáncer en Buffalo, estado de Nueva York. Su segundo hijo, John, padecía retraso mental. Por este motivo el Dr. Guthrie era un miembro muy activo de la Asociación del Estado de Nueva York para los Niños con Retraso Mental. Con el cargo de Vicepresidente del capítulo local de Buffalo, realizaba allí una reunión mensual, de la que era responsable. En una de estas reuniones, en el año 1957, entró en contacto con el Dr. Robert Warner, director del Centro de Rehabilitación del Hospital Infantil de Buffalo. Algunos pacientes del Dr. Warner padecían errores innatos del metabolismo; el Dr. Guthrie mostró gran interés por ellos, y quedaron para verse más adelante. Al año siguiente entraron de nuevo en contacto y el Dr. Warner le habló de la Fenilcetonuria y del tratamiento dietético de la misma, lo que requería una monitorización de los niveles de Fenilalanina en sangre que resultaba muy laboriosa con las técnicas utilizadas entonces. *“Esto me persuadió, escribe el Dr. Guthrie, para intentar poner a punto un método más sencillo para medir la Fenilalanina en sangre”*. Pensó que esto era posible modificando los tests microbiológicos de inhibición competitiva que utilizaba para la determinación de ciertas sustancias en la sangre de los niños que eran tratados de cáncer. *“Fui capaz de desarrollar un test para Fenilcetonuria utilizando la misma técnica. Es muy sencillo: un compuesto ( $\beta$ -2-tienilalanina) que normalmente impide el crecimiento de una bacteria (E.coli) en la placa de cultivo, deja de hacerlo cuando se coloca sobre la placa un disco de una sangre que contiene grandes cantidades de Fenilalanina. El resultado es que, allí donde se encuentre una muestra de sangre con contenido anormalmente alto de Fenilalanina, habrá crecimiento bacteriano, que es fácilmente identificado”*.

En el año 1958, a petición del Dr. Rubin, se traslada del Instituto del Cáncer al Hospital Infantil, donde comienza a aplicar su técnica microbiológica de inhibición competitiva a la identificación y control terapéutico de los EIM, particularmente la Fenilcetonuria. Estando en esto, se produce un hecho adicional en su vida que él refiere como muy significativo: una sobrina suya con retraso mental, es diagnosticada de Fenilcetonuria a los quince meses de edad, mediante la prueba del cloruro férrico en la orina. *“Esto me llevó a interesarme en la posibilidad de escrutar la Fenilcetonuria en los neonatos y lactantes mediante una prueba en sangre, porque sabía que cuanto más pronto se iniciaba el tratamiento dietético, mejor era el pronóstico para el desarrollo intelectual”*. *“El método de que disponía para esto era el análisis de inhibición bacteriana que había desarrollado para monitorizar los niveles de Fenilalanina en sangre en los niños fenilcetonúricos sometidos a tratamiento dietético. Este análisis utilizaba discos de papel de filtro empapados en suero. Sabía que el escrutinio sistemático de la Fenilcetonuria en los recién nacidos iba a resultar imposible solicitando suero para el análisis, pero pensé que el test podía funcionar (tener mejor aceptación y cumplimentación) si se utilizaba sangre completa. Y encontré que era así. Entonces me di cuenta de que una*

*forma sencilla de obtener discos de sangre completa de un niño pequeño era pinchar el talón con una lanceta y dejar que las gotas de sangre que salen empapan un papel de filtro. “...”Organicé una prueba del test en la Escuela Estatal para Retrasados Mentales en Newark (Estado de Nueva Jersey). Se recogieron muestras de sangre sobre papel de filtro de todos los ingresados y las analicé con el método microbiológico de inhibición competitiva para Fenilalanina. Identifiqué a todos los pacientes de Fenilcetonuria que ya habían sido diagnosticados previamente con el test del cloruro férrico en orina y encontré cuatro más que no habían sido identificados previamente con el escrutinio en orina. Me convencí entonces de que mi test iba a ser usado para el escrutinio de la Fenilcetonuria en los niños. Di una charla en Jamestown, estado de Nueva York, y pocos días después empecé a recibir papeles de filtro con muestras de sangre de niños recién nacidos en dos hospitales de Jamestown. Esto era a comienzos de 1961”.*

Poco después recibió ayudas federales para intentar aplicar el escrutinio a nivel nacional. Preparó el material necesario para aplicar el test a un millón de niños y, a primeros de 1962, entrenó a personal de 29 estados, en los que se inició el escrutinio. En dos años se habían analizado 400.000 niños y se había identificado 39 casos de Fenilcetonuria, es decir, con una incidencia aproximada de 1 por 10.000 recién nacidos, sin perderse ni un solo caso de los que se practicaron las pruebas de escrutinio.

A pesar del éxito del escrutinio, el Dr. Guthrie tuvo que contar inicialmente con la reticencia y las dudas de la profesión médica acerca de las posibilidades tanto de aplicar el análisis a todos los recién nacidos, como de la eficacia del tratamiento dietético para prevenir el retraso mental, a pesar de que era capaz de revertir las alteraciones bioquímicas. *“Yo no tenía esas dudas quizás porque mi formación era en microbiología y bioquímica más que en medicina clínica. Mi padre había sido un vendedor ambulante y yo he debido heredar sus genes porque siempre me he sentido atraído por lo que él hubiera llamado una “venta agresiva”. Acepté todas las oportunidades para viajar y hablar de la necesidad del test de escrutinio para detectar y tratar a los recién nacidos con Fenilcetonuria. Las respuestas más positivas vinieron de los no-médicos”.*

*“Mi escrito describiendo el método y la técnica de escrutinio fue rechazado inicialmente para su publicación en una revista, pero fue aceptado finalmente en 1963. Esto llevó a su aprobación por las comunidades médica y científica”<sup>18</sup>.*

El método fue aceptado sin reservas por el estamento médico y por las autoridades sanitarias, no sin algunas dificultades comerciales, legales y administrativas —que fueron motivo de serios disgustos para Robert Guthrie—, relacionadas con las patentes del procedimiento que había concedido, en las que renunciaba a cualquier beneficio económico personal<sup>19</sup>. A continuación, amplió la técnica del ensayo microbiológico de inhibición, al diagnóstico precoz de otros trastornos congénitos, como la Galactosemia, Enfermedad de jarabe de arce, Homocistinuria y Tirosinemia. Con posterioridad, utilizando la misma muestra, pero técnicas analíticas variadas, se extendió el procedimiento, a procesos frecuentes como el hipotiroidismo congénito, la hiperplasia suprarrenal congénita, hemoglobinopatías, fibrosis quística, defectos de la beta-oxidación, acidurias orgánicas, etc. No todos ellos se acompañan de daño neurológico, pero pueden poner en serio peligro la vida, o se pueden beneficiar de una atención temprana y de un control anticipatorio de los problemas que es frecuente que surjan.

A día de hoy, las técnicas analíticas han cambiado mucho. Del cultivo microbiológico se pasó a la nefelometría, a la cromatografía y, actualmente, se aplican además la espectrometría de masas en tándem y el radioinmunoanálisis. La técnica de recogida de la muestra no ha cambiado; la misma que puso a punto Robert Guthrie: unas gotas de sangre y un poco de orina sobre papel de filtro, se espera a que se sequen, y por correo se envían al laboratorio de referencia.

## 8. LOCALIZACIÓN DEL GEN DE LA FENILALANINHIDROXILASA.

Como todas las enfermedades hereditarias, la Fenilcetonuria es secundaria a la alteración de al menos un gen. En los años 1984 y 1985, culminando una serie de trabajos de genética molecular, el equipo de Woo y Robson localizó el gen de la Fenilalaninhidroxilasa en el cromosoma 12<sup>20</sup>, concretamente en la región q22-q24.1. DiLella, del grupo de Woo, identificó en 1986 la primera mutación en el gen de la fenilalaninhidroxilasa que provoca enfermedad<sup>21</sup>. Hasta el momento se han descrito al menos 955 mutaciones. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, es decir han recibido un alelo mutado de cada uno de los progenitores, pero las mutaciones son distintas en cada alelo.

## 9. NUEVOS ASPECTOS DE LA FENILCETONURIA.

Con la aplicación de las técnicas de escrutinio para diagnóstico precoz y tratamiento dietético temprano han surgido nuevos aspectos, que han suscitado nuevos problemas. Los más importantes son dos y ambos guardan relación con el retraso mental.

### 9.1 Fenilcetonuria materna.

En los adultos, para que puedan tener una actividad con menos restricciones, se suele permitir una dieta menos estricta; aunque se acompaña de niveles de Fenilalanina en sangre algo superiores a lo normal, esto no produce manifestaciones clínicas significativas, o muy escasas, pues el desarrollo del cerebro está completado.

Ahora bien, niñas con Fenilcetonuria, diagnosticadas y tratadas de manera temprana, han llegado a la edad fértil sin retraso mental. Sus hijos, en principio no fenilcetonúricos, pueden sufrir intraútero los efectos de la elevación, más o menos moderada y persistente, de la Fenilalanina en la sangre materna, que, como se ha señalado más arriba, no tiene efecto significativo en la madre. Estos niveles elevados pasan a través de la placenta, y pueden dañar al feto cuyos órganos están en desarrollo. Los efectos encontrados han sido: cardiopatías congénitas, retraso del crecimiento intrauterino, cerebros muy pequeños y retraso mental. Afortunadamente hoy sabemos que esto puede prevenirse con instauración de un buen control dietético desde antes del embarazo y durante todo el embarazo<sup>22</sup>.

### 9.2 Retraso mental a pesar del tratamiento precoz.

Algunos niños identificados precozmente y habiendo recibido un tratamiento dietético temprano y correcto, desarrollaban un deterioro neurológico progresivo, es decir manifestaban el retraso del desarrollo que se trataba de evitar. En el año 1974 Klaus Bartolomé, en Heidelberg (Alemania), fue el primero en llamar la atención sobre este problema<sup>23</sup>. Así se describieron los defectos del sistema de Tetrahidrobiopterinas (BH4), que actúa como cofactor de la Fenilalaninhidroxilasa y de la Dihidropteridínreductasa (DHPR) encargada de la regeneración del cofactor BH4. Ambos sistemas forman parte también de vías metabólicas para la síntesis de Dopamina y Serotonina, dos neurotransmisores muy importantes para el desarrollo cerebral, y que no se producen adecuadamente en estos niños y explica el daño neurológico que les acontece. Esto ocurre entre un uno y un dos por ciento del total de casos de hiperfenilalaninemia y clínicamente tienen una afectación más severa. Casi el 90 por ciento de los pacientes tienen un defecto de la 6-piruvil-tetrahidropterín sintetasa y de dihidropteridínreductasa (DHPR)<sup>24</sup>.

En el año 1982, en el Hospital Universitario Materno-infantil de Badajoz, en colaboración con el Hospital de niños de Zúrich (Kinderspital), tuvimos la oportunidad de describir en una niña

el primer caso en la literatura médica de defecto de Guanosintrifosfato-Ciclohidrolasa 1 (GTPC 1), que forma parte de la cadena metabólica de síntesis de la BH4<sup>25,26</sup>. Es una pequeña parte de la historia de esta enfermedad. Y fue posible gracias a la colaboración magnífica de un grupo de médicos, diplomados en enfermería, alumnos de medicina y otros, a los que, aunque permanecen en el anonimato, públicamente quiero rendir el honor que por su trabajo les corresponde.

## 10. EPÍLOGO.

El espectro clínico de la Fenilcetonuria se ha agrandado ampliamente desde su descubrimiento en 1934, y se ha descrito de manera completa su historia natural y su prevención, gracias al trabajo de muchas personas.

Los valores humanos que Asbjørn Følling, Horst Bickel y Robert Guthrie pusieron en práctica en su contribución al conocimiento de esta enfermedad, creo que es la lección más importante que podemos aprender de ellos.

Asbjørn Følling y Horst Bickel tenían bastantes aspectos en común. Ambos eran médicos clínicos, pero además con un buen entrenamiento en laboratorio clínico y experimental, llevando a cabo personalmente las determinaciones bioquímicas y los trabajos de laboratorio necesarios (preparación de reactivos, elaboración de material y dispositivos, etc.) como era costumbre en la época. Gracias a la formación que adquirieron con ello, y aplicando los conocimientos y habilidades adquiridos en el desarrollo de su experimentación, afrontaron con éxito los retos clínicos que a cada uno se le presentaron.

Asbjørn Følling (23.08.1888-24.01.1973) puso compasión, comprensión, deseo de ayudar y aliviar, y con gran tenacidad y constancia, logró dilucidar un nuevo cuadro clínico. Aunque no logró encontrar remedio, no cejó en su esfuerzo por profundizar en un mejor conocimiento del proceso desde la primera publicación en 1934 hasta la última en 1962.

Horst Bickel (18.06.1918-01.12.2000) se encontró de pronto con algo que no esperaba. Pero se esforzó en dar respuesta a una madre que, probablemente, le importunaba mucho y que sufría por su hija. Trabajando con denuedo para lograr poner en marcha la intuición que tuvo, desarrolló el método y el concepto de tratamiento dietético de los errores innatos del metabolismo, con la posibilidad de prevenir el retraso mental asociado. A partir de este descubrimiento, su vida y su actividad científica estuvieron dedicadas fundamentalmente a este fin.

A Robert Guthrie (28.06.1916-24.06.1995), iniciado profesionalmente en el laboratorio, su compasión hacia los niños con cáncer y su sufrimiento personal, le acercaron a la clínica. Más adelante, su propio dolor familiar le llevó a poner a punto un procedimiento diagnóstico precoz que ha servido, más que ninguna otra actuación, para prevenir el efecto nocivo de enfermedades congénitas que se acompañan de retraso mental. Empieza a trabajar en el problema en 1958, ofreciendo de manera generosa su saber y su tiempo y sin desanimarse, y, sobreponiéndose a dificultades importantes, logra que su método sea aceptado en 1963. A partir de entonces y hasta el final de su vida se dedicó intensamente y de manera generosa a difundir su procedimiento por todo el mundo.

La vida de estos tres grandes hombres de la Historia de la Medicina podría resumirse en que estaban bien preparados profesionalmente, con unos valores personales —comprensión, compasión, perseverancia, magnanimidad, espíritu de servicio y afán de superación— que supieron poner en ejecución ante los retos que se les presentaron en su quehacer diario. De ello nos hemos beneficiado todos y la Humanidad seguirá beneficiándose. Les debemos agradecimiento perenne.

**11. BIBLIOGRAFÍA:**

(Endnotes)

- 1 Bickel H. The first treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediat.* 155 Suppl 1. S2-S3, 1996.
- 2 Guthrie R. The introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal History. *Eur J Pediat.* 155 Suppl 1. S4-S5, 1996.
- 3 Fölling A. The Original Detection of Phenylketonuria. En *Phenylketonuria and some other inborn errors of aminoacid metabolism.* Pg 1-3. Bickel H, Hudson FP y Woolf LI eds. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.
- 4 Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem.* 227: 169, 1934a.
- 5 Fölling A, Closs K. Über das Vorkommen von l-Phenylalanin in Harn und Blut bei Imbecillitas phenylpyrouvica. *Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem.* 254: 115 1938.
- 6 Fölling A, Lous Mohr O, Ruud L. Oligophrenia Phenylpyrouvica. A recessive syndrome in man. Oslo 1945. *Det Norske Videnskaps-Akademi, Skrfter. I. Mat.-Nat. Klasse. No. 13, 1944.*
- 7 Driscoll KW, Hsia DY, Knox WE, Troll W. Detection by phenylalanine tolerance tests of heterozygous carriers of phenylketonuria. *Nature.*;178:1239-40. 1956
- 8 Bernheim MLC, Bernheim F. The production of a hydroxyphenyl compound from l-phenylalanine incubated with liver slices. *J.biol.Chem.* 152:481. 1944.
- 9 Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia; the position of the metabolic error. *J Biol Chem.* 169:651-6. 1947.
- 10 Udenfriend S, Cooper JR. The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *J Biol Chem.* 194:503-11. 1952
- 11 Jervis Ga. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med.* 82:514-5. 1953.
- 12 Kaufman S. The phenylalanine hydroxylating system from mammalian liver. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 35:245-319. 1971.
- 13 Kaufman S. The phenylalanine hydroxylating system. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 67:77-264. 1993.
- 14 Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria- *Lancet II:* 812-813, 1953.
- 15 Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child. *Acta Paediatr* 43:64-67, 1954.
- 16 . Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, Bueno MA, Dalmau J, Vitoria I, Fernández-Marmiese A, Andrade F, Blasco J, Alcalde C, Gil D,García MC, González-Lamuño D, Ruiz M, Ruiz MA, Peña-Quintana L,González D, Sánchez-Valverde F, Desviat LR, Pérez B, Couce ML. Molecular epidemiology, genotype-phenotype correlation and BH4 responsiveness in Spanish patients with phenylketonuria. *J Hum Genet.* 61:731-44. 2016.
- 17 Guthrie R. The introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal history. *Eur J Pediat.* 155. Suppl 1:S4-5. 1996.

## CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

- 18 Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting PKU in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 32: 338-343. 1963.
- 19 Paul DB, Ankeny RA. Patenting the PKU test--federally funded research and intellectual property. *N Engl J Med*. 369:792-4. 2013.
- 20 Woo SL, Güttler F, Ledley FD, Lidsky AS, Kwok SC, DiLella AG, Robson KJ. The human phenylalanine hydroxylase gene. *Prog Clin Biol Res*. 177:123-35. 1985.
- 21 DiLella AG, Marvit J, Lidsky AS, Güttler F, Woo SL. Tight linkage between a splicing mutation and a specific DNA haplotype in phenylketonuria. *Nature*. 322:799-803. 1986.
- 22 Waisbren SE, Rohr F, Anastasoie V, Brown M, Harris D, Ozonoff A, Petrides S, Wessel A, Levy HL. Maternal Phenylketonuria: Long-term Outcomes in Offspring and Post-pregnancy Maternal Characteristics. *JIMD Rep*. 21:23-33. 2015.
- 23 Bartholome K. Letter: A new molecular defect in phenylketonuria. *Lancet*;2:1580. 1974.
- 24 Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat*. 37:508-15. 2016.
- 25 Niederwieser A, Staudenmann W, Wang M, Curtius Hch, Atares M, Cardesa JJ. "Neopterin deficiency (GTP Cyclohydrolase I Deficiency). A new Variant of Hyperphenylalaninemia". En Blair JA ed. *Chemistry and Biology of Pteridines*. Berlin: Walter de Gruyter, 183-187; 1983.
- 26 Niederwieser A, Blau N, Wang M, Joller P, Atarés M, Cardesa-García J. GTP cyclohydrolase I deficiency, a new enzyme defect causing hyperphenylalaninemia with neopterin, bioppterin, dopamine, and serotonin deficiencies and muscular hypotonia. *Eur J Pediatr*. 141:208-14. 1984.



PREMIO ANALIZA & MONTPELLIER LABORATORIO 2016

TESIS DOCTORAL

ESTUDIOS NUTRICIONALES EN LOS  
TRASTORNOS DEL METABOLISMO LIPÍDICO

AUTORA

DRA. D<sup>a</sup>. ROCÍO MATEO GALLEGO

\*Resumen de la Tesis Doctoral Premiada



## ESTUDIOS NUTRICIONALES EN LOS TRASTORNOS DEL METABOLISMO LIPÍDICO

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte tanto en España como en el resto de países occidentales, constituyendo además la principal causa de invalidez y de consumo de recursos sanitarios<sup>1, 2</sup>. La Organización Mundial de la Salud determina que las ECV forman parte del grupo de enfermedades no transmisibles responsables de 35 millones de muertes cada año (el 60% de las muertes en todo el mundo) y se presentan como uno de los principales objetivos de salud pública a nivel mundial<sup>3</sup>. Las ECV son, en su mayoría, de origen vascular, siendo la arteriosclerosis la principal causa en la inmensa mayoría de los casos. La etiología de la arteriosclerosis es multifactorial englobando la edad, el consumo de tabaco, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la hipercolesterolemia, entre otros<sup>4, 5</sup>.

Las hiperlipemias hereditarias son un grupo heterogéneo de trastornos del metabolismo lipídico que implican un elevado riesgo cardiovascular<sup>6, 7</sup>. Entre ellas, la hiperlipemia familiar combinada y diferentes formas familiares de hipercolesterolemia aislada, denominadas hipercolesterolemias autosómicas dominantes, confieren el mayor riesgo cardiovascular. Se trata de complejas enfermedades de origen genético con una importante interacción con factores ambientales, especialmente con sobrepeso u obesidad y resistencia periférica a la insulina<sup>8, 9</sup>.

El perfil lipídico está fuertemente influenciado por la alimentación aunque son muchas las cuestiones que quedan por elucidar. Este efecto ha sido menos explorado en las dislipemias de origen primario, en las que la alimentación influye de manera heterogénea sobre los lípidos, tal y como se refleja en la práctica clínica. La exploración de estos efectos así como la búsqueda de marcadores subrogados de una alimentación saludable podrían constituir útiles herramientas en el manejo terapéutico y en la investigación de esta patología.

El abordaje del sobrepeso u obesidad constituye una medida esencial en las dislipemias, por lo que explorar la influencia de su intervención sobre el perfil lipídico y la eficacia de diferentes medidas terapéuticas podría tener importantes implicaciones clínicas en la práctica clínica en general, y en los trastornos del metabolismo lipídico en particular. En este contexto, y con el objetivo general de ahondar en la influencia de diferentes aspectos de la nutrición en el metabolismo lipídico se desarrollaron los diferentes trabajos, que conllevaron las subsiguientes publicaciones, que se presentan a lo largo de la Tesis Doctoral.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Defunciones según la causa de muerte. [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. 2015 [cited 28 de abril de 2015].
2. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1610-9.
3. WHO. 2008-2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control on noncommunicable diseases. Ginebra: World Health Organization, 2008.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
5. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. *Circulation*. 2004;110(13):1868-73.
6. Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(2-3):267-87.
7. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, Province MA, Pankow JS, Eckfeldt JH, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation*. 2003;108(5):519-23.
8. Van der Kallen CJ, Voors-Pette C, de Bruin TW. Abdominal obesity and expression of familial combined hyperlipidemia. *Obes Res*. 2004;12(12):2054-61.
9. Veerkamp MJ, de Graaf J, Stalenhoef AF. Role of insulin resistance in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):1026-31.







**DIPUTACION D ZARAGOZA**