

JUNTA DE GOBIERNO

PRESIDENTE:

Excmo. Sr. Dr. D. Vicente Tormo Alfonso

VICEPRESIDENTE:

Ilmo. Sr. Dr. D. Benjamín Narbona Arnau

SECRETARIO GENERAL:

Ilmo. Sr. Dr. D. Enrique Hernández Giménez

VICESECRETARIO:

Ilmo. Sr. Dr. D. Vicente Sanchis-Bayarri Vaillant

TESORERO:

Ilmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols

DOCUMENTALISTA-BIBLIOTECARIA:

Ilma. Sra. Dra. D^a. María Luz Terrada Ferrandis

SECCIONES

SECCIÓN PRIMERA

Fundamentales

Presidente: Ilmo. Sr. Dr. D. Víctor Smith Agreda
Vocales: Excmo. Sr. Dr. D. Vicente Dualde Pérez
Excmo. Sr. Dr. D. Eduardo Primo Yúfera
Ilmo. Sr. Dr. D. Carlos Belmonte Martínez
Ilma. Sra. Dra. D^a. María Luz Terrada Ferrandis
Secretario: Ilmo. Sr. Dr. D. Antonio Llombart Bosch

SECCIÓN SEGUNDA

Medicina

Presidente: Excmo. Sr. Dr. D. Vicente Tormo Alfonso
Vocales: Excmo. Sr. Dr. D. Joaquín Colomer Sala
Ilmo. Sr. Dr. D. Javier García Conde Bru
Ilmo. Sr. Dr. D. Jaime Merino Sánchez
Ilmo. Sr. Dr. D. Rafael Carmena Rodríguez
Ilmo. Sr. Dr. D. José M^a Martínez Urrea
Ilmo. Sr. Dr. D. Adolfo Benages Martínez
Ilmo. Sr. Dr. D. Jorge Comín Ferrer
Ilmo. Sr. Dr. D. Carlos Guillén Barona
Secretario: Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Brines Solanes

SECCIÓN TERCERA

Cirugía

Presidente: Excmo. Sr. Dr. D. Carlos Carbonell Antolí
Vocales: Ilmo. Sr. Dr. D. Rafael Benlloch Navarro
Ilmo. Sr. Dr. D. Benjamín Narbona Arnau
Ilmo. Sr. Dr. D. José Cano Ivorra
Ilmo. Sr. Dr. D. Fernando Gómez-Ferrer Bayo
Ilmo. Sr. Dr. D. Justo Medrano Heredia
Ilmo. Sr. Dr. D. Fernando Bonilla Musoles
Ilmo. Sr. Dr. D. José Luis Menezo Rozalén
Ilmo. Sr. Dr. D. Francisco Gomar Sancho
Ilmo. Sr. Dr. D. Jaime Marco Algarra
Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Barberá Alacreu
Secretario: Ilmo. Sr. Dr. D. José A. Montero Argudo

SECCIÓN CUARTA

Higiene y Medicina Social

Vocales: Ilmo. Sr. Dr. D. Vicente Sanchis-Bayarri Vaillant
Ilmo. Sr. Dr. D. Jesús Calderón Gómez
Secretario: Ilmo. Sr. Dr. D. Diego Dualde Pérez

SECCIÓN QUINTA

Farmacología y Terapéutica

Presidente: Ilmo. Sr. Dr. D. Enrique Hernández Giménez
Vocales: Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Esplugues Requena
Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Petschen Verdaguer
Ilmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols
Ilmo. Sr. Dr. D. Esteban Morcillo Sánchez
Secretario: Ilmo. Sr. Dr. D. Agustín Llopis González

SECCIÓN SEXTA

Medicina Legal, Psiquiatría, Historia de la Medicina

Presidente: Excmo. Sr. Dr. D. José María López Piñero
Vocal: Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Bautista Martí Lloret
Secretario: Ilmo. Sr. Dr. D. Enrique Amat Aguirre

COMISION PERMANENTE DE MEDICINA LEGAL Y ACCIDENTES DEL TRABAJO

Excmo. Sr. Dr. D. Carlos Carbonell Antolí
Excmo. Sr. Dr. D. Vicente Tormo Alfonso
Ilmo. Sr. Dr. D. Benjamín Narbona Arnau
Ilmo. Sr. Dr. D. José Cano Ivorra
Ilmo. Sr. Dr. D. Enrique Amat Aguirre
Ilmo. Sr. Dr. D. Fernando Gómez-Ferrer Bayo
Ilmo. Sr. Dr. D. Jaime Merino Sánchez (Asuntos Alicante)
Ilmo. Sr. Dr. D. José M^a. Martínez Urrea (As. Castellón)

CARGOS HONORÍFICOS

	Antigüedad	
Académicos de Honor españoles		
Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Evangelista Benítez	20 dic.	1977
Excmo. Sr. Dr. D. Valentín Fuster de Carulla	6 octubre	2000
Excmo. Sr. Dr. D. Juan José Badiola Díez	4 octubre	2001
Excmo. Sr. Dr. D. Manuel Valdivia Ureña	25 nov.	2003
 Académicos de Honor extranjeros		
Excmo. Sr. Dr. D. John Gillingham	25 sept.	1967
Excmo. Sr. Dr. D. Wolfgang Kretschmer	22 abril	1969
Excmo. Sr. Dr. D. Santiago Grisolia García	26 mayo	1972
Excmo. Sr. Prf. D. Albert de Scoville	29 dic.	1977
Excmo. Sr. Dr. D. Kay Clawson	21 octubre	1986
Excmo. Sr. Dr. D. Salvador Moncada	7 marzo	1989
Excmo. Sr. Dr. D. Alexander Williams	15 mayo	1989
Excmo. Sr. Dr. D. Alberto Paracchia	25 abril	1990
Excmo. Sr. Dr. D. Manuel Elkin Patarroyo	14 abril	1997
Excmo. Sr. Dr. D. John Wong	4 marzo	1998

ACADÉMICOS DE NÚMERO

Fecha elección

Ilmo. Sr. Dr. D. Rafael Benlloch Navarro Lauria, 22. Tel. 963514974 (46002 VALENCIA)	42	12-02-1965
Excmo. Sr. Dr. D. Carlos Carbonell Antolí Colón, 37, 7º-12ª. Tel. 963524916 (46004 VALENCIA)	44	30-06-1966
Ilmo. Sr. Dr. D. Victor Smith Agreda Av. Barón de Cárcer, 17. Tel. 963523407 (46001 VALENCIA)	2	09-05-1967
Ilmo. Sr. Dr. D. Enrique Hernández Giménez Álvaro de Bazán, 12-12ª. Tel. 963699955 (46010 VALENCIA)	1	24-05-1968
Excmo. Sr. Dr. D. Vicente Tormo Alfonso Cerdán de Tallada, 2. Tel. 963527056 (46004 VALENCIA)	46	30-01-1970
Ilmo. Sr. Dr. D. Benjamín Narbona Arnau Cirilo Amorós, 6. Tel. 963518775 (46004 VALENCIA)	8	27-02-1970
Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Esplugues Requena Gran Via F. el Católico, 16. Tel. 963920575 (46008 VALENCIA)	20	27-02-1975
Excmo. Sr. Dr. D. Joaquín Colomer Sala Cirilo Amorós, 24-pta. 3. Tel. 963524510 (46004 VALENCIA)	27	29-04-1975
Excmo. Sr. Dr. D. José María López Piñero Marqués de Sotelo, 13. Tel. 963528924 (46002 VALENCIA)	15	11-11-1975
Excmo. Sr. Dr. D. Vicente Dualde Pérez Pérez Bayer, 11-2º B. Tel. 963516647 (46002 VALENCIA)	9	26-10-1976
Excmo. Sr. Dr. D. Eduardo Primo Yúfera Jaime Roig, 9. Tel. 963694715 (46010 VALENCIA)	47	25-01-1977
Ilmo. Sr. Dr. D. José Cano Ivorra San Vicente, 114-3º p. 6. Tel. 963510828 (46007 VALENCIA)	49	07-11-1978
Ilmo. Sr. Dr. D. Enrique Amat Aguirre Jorge Juan, 6. Tel. 963524325. (46004 VALENCIA)	35	03-06-1980
Ilmo. Sr. Dr. D. Javier García-Conde Bru Salamanca, 66, 7º, 13ª. (46004 VALENCIA)	3	25-10-1983
Ilmo. Sr. Dr. D. Fernando Gómez-Ferrer Bayo Cronista Carreres, 10-42ª. Tel. 963526936 (46003 VALENCIA)	10	21-05-1985
Ilmo. Sr. Dr. D. Vicente Sanchis-Bayarri Vaillant Avda. Aragón, 25 pta. 15. Tel. 963528026 (46004 VALENCIA)	5	18-10-1988
Ilma. Sra. Dra. Dª. Mª. Luz Terrada Ferrandis Avda. M. de Sotelo, 13. Tel. 963528924 (46002 VALENCIA)	18	01-03-1991
Ilmo. Sr. Dr. D. Jaime Merino Sánchez	19	22-10-1991

Pintor Cabrera, 26, 2º-4ª. Tel. 965928999 (03003 ALICANTE)

Ilmo. Sr. Dr. D. Carlos Belmonte Martínez	50	25-05-1993
Facultad de Medicina. Tel. 965262515 (ALICANTE)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Rafael Carmena Rodríguez	26	23-11-1993
Cronista Carreres, 11. Tel. 963515309 (46003 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Justo Medrano Heredia	21	24-05-1994
F. de Medicina Tel. 965919460 (03550 SAN JUAN DE ALICANTE)		
Ilmo. Sr. Dr. D. José María Martínez Urrea	38	18-04-1995
Mayor, 40, 4º. Tel. 964221390 (12001 CASTELLÓN)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Jesús Calderón Gómez	29	16-V-1995
Colón, 37. Tel. 964210632 y 964224064 (12001 CASTELLÓN)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Petschen Verdaguer	45	08-11-1995
Avda. Autovia del Saler, 6-84ª. Tel. 963739114 (46013 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Diego Dualde Pérez	22	23-05-1996
Pérez Bayer, 11-4º A. Tel. 963510111 (46002 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Fernando Bonilla Musoles	30	30-05-1996
Navarro Reverter, 11. Tel. 963518110 (46004 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols	14	20-06-1996
G. Vía Ramón y Cajal, 5. Tel. 963410677 (46007 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Adolfo Benages Martínez	12	29-05-1997
Músico Hipólito Martínez, 16-19ª. Tel. 963613091 (46020 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Jorge Comín Ferrer	6	21-05-1998
Colón, 35. Tel. 963527243 (46004 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. José Luis Menezo Rozalén	25	22-10-1998
Avda. Rosales, 1. Tel. 963638667 Campo Olivar (46110 GODELLA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Agustín Llopis González	4	10-12-1998
Pasaje Giner, 1-8ª. Tel. 963911671 (46001 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. José A. Montero Argudo	28	29-04-1999
Oliva, 36. Tel. 961656333 (46183 LA ELIANA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Antonio Llombart Bosch	31	15-02-2001
Blasco Ibáñez, 8-15ª. Tel. 963696037 (46010 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Brines Solanes	13	12-12-2002
Esc. Alfonso Gabino, 9. Tel. 607750412 (46022 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Barberá Alacreu	48	10-06-2003
Barón de Cárcer, 29-6º, 6ª. Tel. 963514980 (46001 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Francisco Gomar Sancho	41	25-05-2004
Bachiller, 17-15ª. TEL. 963612938 (46010 VALENCIA)		
Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Bautista Martí Lloret	7	22-06-2004
La era, 10. (03550 SAN JUAN DE ALICANTE)		

Ilmo. Sr. Dr. D. Jaime Marco Algarra Isabel la Católica, 7. TEL. 963529476 (46004 VALENCIA)	24	23-11-2004
Ilmo. Sr. Dr. D. Esteban Morcillo Sánchez Padre Rico, 10. Tel. 963840132 (46008 VALENCIA)	23	18-01-2005
Ilmo. Sr. Dr. D. Carlos Guillén Barona Pl. Alfonso el Magnánimo, 6. Tel. 963510657 (46003 Valencia)	39	03-10-2006

ACADÉMICOS ELECTOS

Fecha elección

Dr. D. José Viña Ribes 33 Jorge Juan, 5. Tel 963525874 (46004 VALENCIA)	20-01-2004
Dr. D. Vicente López Merino 34 Játiva, 3. Tel. 963526676. (46002 VALENCIA)	19-07-2005
Dr. D. Javier Hernández Haba Avda. Aragón, 13, bloque 2B, I ^a . (46010 Valencia)	29-11-2006
Dr. D. Carlos Barcia Mariño Avda. de Suecia, 4, 21 (46010 Valencia)	29-11-2006

PERSONAL ADMINISTRATIVO

Sra. D^a. Cristina Laguna Fernández

Hist. Claudio Sánchez Albornoz, 6 - Esc. 3, 5^o 15^a
(46021 VALENCIA)

Sra. D^a María Teresa Narbona Calvo

Sorní, 14
(46004 VALENCIA)

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES

Fecha elección

Todos los Académicos Numerarios de las Reales Academias de Medicina de España (artículo 21 de los Estatutos vigentes desde 1970)

Dr. D. Manuel Balcázar Rubio de la Torre Gómez Valdivia, 10. (03203 ELCHE)	Premio RAM	1944
Dr. D. José María Sánchez Ibáñez Mayor, 26. Tel. 967/216640 (02001 ALBACETE)	Premio RAM	1949
Dr. D. Andrés Grisolia García 210 ELM Leawenworth KANSAS (EE. UU.)	Premio RAM	1952
Dr. D. Manuel Cervera Alpera Marqués de Sotelo, 9. Tel. 3516817 (46002 VALENCIA)	Premio RAM	1956
Dr. D. Francisco Murcia García Isabel la Católica, 9. Tel. 3516548 (46004 VALENCIA)	Premio RAM	1964
Dr. D. Juan Tatay Romero Calatayud Grabador Esteve, 18. Tel. 3524749 (46004 VALENCIA)	Premio RAM	1964
Dr. D. José Monllor Cantó Plaza Giménez Salas, 1. Tel. 964711500 (12400 SEGORBE)	Designación	1964
Dr. D. Vicente Miravet Ippólito Valle de la Balletera, 59. Tel. 963472357 (46015 VALENCIA)	Premio RAM	1965
Dr. D. Juan Martínez Andrés Vallehermoso, 24. Tel. 914458335 28015 MADRID	Premio RAM	1966
Dr. D. Amalio de Juana Sardón Juan Vigón, 3-2º Dcha. Tel. 915531383 (28003 MADRID)	Designación	1966
Dr. D. Francisco Paris Romeu Almirante Cadarso, 6. Tel. 963955417 (46005 VALENCIA)	Premio RAM	1967
Dr. D. José Lanuza Sanchis	Premio Llopis Llorente	1967
Dr. D. Arturo Brugger Aubán Isabel la Católica, 23. Tel. 963513165 (46004 VALENCIA)	Accésit P. Llopis Llorente	1967
Dra. D^a Elvira Ferres Torres Barón de Cárcer, 17. Tel. 963523407 (46001 VALENCIA)	Accésit Premio RAM	1970
Dr. D. Emilio Balaguer Perigüell C. Vistahermosa, Bl. 1X. Tel. 965265761 (03016 ALICANTE)	Premio Llopis Llorente	1970
Dr. D. Peregrín Olcina Amador Av. Peris y Valero, 165. Tel. 963334515 (46005 VALENCIA)	Premio RAM	1972

Dr. D. Luis Daniel Insa Pérez Barraca, 60, 3ª. Tel. 963714926 (46011 VALENCIA)	Premio RAM	1973
Dr. D. Segismundo Botella Solana Dr Peset, 2. Tel. 962742498 (46183 LA ELIANA-Valencia)	Designación	1973
Dr. D. Fernando Girón Irueste Cº Nuevo del Cementerio, 6. Tel. 958228820 (18009 GRANADA)	Designación	1973
Dr. D. Manuel Moya Benavent Expl. de España, 16, Esc. 2-6º. Tel. 965219260 (03001 ALICANTE)	Premio RAM	1973
Dr. D. José Paz Jiménez Pl. América, 2, 6º N. Tel. 985241978 (33005 OVIEDO)	Premio Gómez-Ferrer	1973
Dr. D. Antonio Darder García Amadeo de Saboya, 1. Tel. 963617698 (46010 VALENCIA)	Premio Llopis Llorente	1974
Dr. D. Angel Peiró González Cirilo Amorós, 71. Tel. 963520702 (46004 VALENCIA)	Premio RAM	1975
Dr. D. Francisco Argüelles Sanginés Escultor A. Gabino, 7, 3º. Tel. 963715535 (46022 VALENCIA)	Premio RAM	1975
Dr. D. Juan Iborra Bosch Alvaro de Bazán, 12, D. Tel. 963699825 (46010 VALENCIA)	Premio Gómez-Ferrer	1975
Dr. D. Ernesto Fernández del Busto Pº Zorrilla, 41, 9º. Tel. 983238323 (47007 VALLADOLID)	Accésit Premio RAM	1975
Dr. D. José Manuel Rodrigo Gómez Císcar, 55. Tel. 963343582 (46005 VALENCIA)	Accésit Premio RAM	1975
Dr. D. Javier Merino Sesma	Premio Llopis Llorente	1977
Dr. D. Carlos Carbonell Cantí El Bachiller, 1. Tel. 963611430 (46010 VALENCIA)	Designación	1977
Dr. D. José González Darder Císcar, 31. Tel. 964228527 (12003 CASTELLON)	Premio RAM	1977
Dr. D. M. Sanchis-Guarner Cavanilles Avda. de las Cortes Valencianas, 46. Esc. 10, pta. 10 Tel. 961656495 (VALENCIA)	Premio Gómez-Ferrer	1977
Dr. D. Eduardo Nogués Pelayo Félix Pizcueta,16. Tel. 963514891 (46004 VALENCIA)	Designación	1978
Dr. D. Jaime Broseta Rodrigo	Premio RAM	1978
Dr. D. Joaquín Donat Colomer P. Actor Enrique Rambal, 3. Tel. 3721255 (46022 VALENCIA)	Designación	1979

Dr. D. Enrique Alborch Domínguez Biar, 6-14ª. Tel 963496246 (46015 VALENCIA)	Premio RAM	1979
Dr. D. Máximo Vento Torres Jaime Roig, 9. Tel 963612170 (46010 VALENCIA)	Accésit Premio RAM	1979
Dr. D. Santiago Ruiz Company Duque de mandas, 36.. Tel. 963602868 (46020 VALENCIA)	Premio Llopis Llorente	1979
Dr. D. Gonzalo García-Blanch de Benito Playa de Sitges, 14. Tel. 916332117 (28669 BOADILLA DEL MONTE - Madrid)	Premio Gómez-Ferrer	1979
Dra. Dª Carmen Leal Cercós Armando Palacio Valdés, 17. Tel. 963616416 (46010 VALENCIA)	Designación	1980
Dr. D. Alejandro Vilariño Mosquera Arroyo Fresno 25 (28035 MADRID)	Premio Sánchez S. Julián	1980
Dr. D. Isidoro Ruipérez Cantera Enrique Larreta, 5-3º A. (28036 MADRID)	Premio RAM	1980
Dr. D. José Alba Losada José Antonio Duce Gracia, 4-4º (50015 ZARAGOZA)	Premio Sánchez S. Julián	1980
Dr. D. José Guix García M. Esteban Catalá, 1,43ª. Tel. 963693141 (46010 VALENCIA)	Designación	1981
Dr. D. Javier Haba Ejarque Av. B. Ibáñez, 142-52ª. Tel. 963601873 (46022 VALENCIA)	Premio RAM	1982
Dr. D. Juan Vicente Esplugues Mota Urb. Altos de Miramar, 62-M. Tel. 961311727 (46112 MASARROCHOS-VALENCIA)	Premio Llopis Llorente	1982
Dr. D. Pascual Cuadrado Martínez Amadeo de Saboya, 1. Tel. 963692383 (46010 VALENCIA)	Premio Gómez-Ferrer	1982
Dr. D. Rafael Martínez Sanz Góngora, 9. Tel. 922211319 (38005 STA. CRUZ DE TENERIFE)	Accésit P. Gómez-Ferrer	1982
Dr. D. Enrique de la Morena García Capitán Haya, 20. Tel. 915554359 (28020 MADRID)	Designación	1982
Dr. D. Jorge Cervós Navarro Inmaculada, 22. Tel. 933541802. (08017 BARCELONA)	Designación	1982
Dr. D. Carlos Rodríguez Moreno Antonio Marqués, 26 (07003 PALMA DE MALLORCA)	Premio RAM	1983
Dr. D. Vladimiro Vidal Conde Buenos Aires 15-7º-2ª. Tel. 933210398 (08029 BARCELONA)	Premio Llopis Llorente	1983
Dr. D. Julio Cortijo Gimeno Almirante Cadarso, 27-2º. Tel. 963330194 (46005 VALENCIA)	Premio RAM	1984

Dr. D. Miguel Perez-Mateo Regadera	Premio Sánchez S. Julián	1984
Dr. D. Ricardo Pujol Borrell Avda. Icaria, 196-6º-1ª. Tel. 932216147 (08005 BARCELONA)	Premio Fund. García-Conde	1984
Dr. D. Juan Antonio Martín Benlloch	Premio Gómez-Ferrer Premio RAM	1984 1990
Dr. D. Nicasio Benlloch Soriano Lauria, 22. Tel. 963521213 (46002 VALENCIA)	Premio Gómez-Ferrer	1984
Dr. D. Isidro Vitoria Miñana Avda. Peris y Valero, 170, esc. A-27ª. Tel. 963740824 (46005 VALENCIA)	Accésit Sánchez S. Julián	1984
Dr. D. José Castilla Gonzalo Luis de Taboada, 38-1º (29017 MALAGA)	Designación	1984
Dr. D. Aquilino Polaino Lorente Velázquez, 91, 1º Izq. Tel. 917451815 (28006 MADRID)	Designación	1984
Dr. D. J. I. Landa García Ferraz, 71. Tel. 915492320 (28008 MADRID)	Premio Fund. García-Conde	1985
Dr. D. Luis Martí Bonmatí Guillén Tatay, 8D. Campolivar. Tel. 963900249 (46110 GODELLA-Valencia)	Premio RAM	1985
Dr. D. Guillermo García March G. Via Germanías, 43. Tel 963808884 (46004-VALENCIA)	Accésit Premio RAM	1985
Dr. D. Manuel Laguía Garzarán Av. Cataluña, 3. Tel. 963693512 (46010 VALENCIA)	Premio Llopis Llorente	1985
Dra. Dª Mª Cristina Aguado Codina	Accésit P. Llopis Llorente	1985
Dr. D. Enrique Gastaldi Orquín Av. Christi, 10. Tel. 961464880 (46530 PUZOL-Valencia)	Premio Gómez-Ferrer	1985
Dr. D. José Mª Guinot Tormo Alvaro de Bazán, 22-17ª. Tel. 963699676 (46010 VALENCIA)	Accésit Gómez-Ferrer	1985
Dr. D. Vicente Joanes Alepuz Atarazanas, 47. Tel. 961784670 (46450 BENIFAYO-Valencia)	Accésit Gómez-Ferrer	1985
Dra. Dª Mª José Aguilar Agulló Escultor Alfonso Gabino, 23. Tel. 963722863 (46022 VALENCIA)	Premio Sánchez S. Julián	1985
Dr. D. Alvaro Ruibal Morell Dr. Fleming, 3-B. Tel. 985272349 (33005 OVIEDO)	Designación	1985
Dr. D. Julio César Galán Cortés Pl. 6 de Agosto, 9. Tel. 985350108 (33206 GIJON)	Premio RAM	1986

Dr. D. Miguel Martí Cabrera Músico Magentí, 11, Esc. Dcha. 1º E. Tel. 963621722 (46021 VALENCIA)	Accésit Premio RAM	1986
Dr. D. José Miguel Lloris Carsí	Premio Sánchez S. Julián	1986
Dr. D. Fernando Azcárraga Testor	Accésit Sánchez S. Julián	1986
Dr. D. Miguel Angel Calvo Bermúdez Av. Joaquín Ugarte, 4. Tel. 963639980 (46110 GODELLA-Valencia)	Accésit Sánchez S. Julián	1986
Dr. D. E. García-Granero Ximénez	Premio Gómez-Ferrer	1986
Dr. D. Eugenio Tejerina Botella	Accésit P. Gómez-Ferrer	1986
Dr. D. Juan Carlos Campos González Gómez Ferrer, 11. Tel. 963606266 (46010 VALENCIA)	Accésit P. Gómez-Ferrer	1986
Dra. D^a Celia Sanz García E. Alfonso Gabino, 4-16 ^a . Tel 963722256 (46022 VALENCIA)	Premio RAM	1987
Dr. D. Elias Aguilar Ligorit	Accésit Premio RAM	1987
Dr. D. Juan Fernando Jiménez Díaz Córdoba, 18. Tel. 928322412 (35016 LAS PALMAS DE GRAN CANARIA)	Accésit Premio RAM	1987
Dr. D. Rafael-Maximiliano Lloret Lloréns Joaquín Costa 34-14 ^a . Tel 963742819 (46005 VALENCIA)	Accésit Premio RAM	1987
Dr. D. Francisco Vera Sempere Daoiz y Velarde, 8-14. Tel 963621370 (46021 VALENCIA)	Accésit Premio RAM	1987
Dr. D. Félix Checa Ayet	Accésit Premio RAM	1987
Dr. D. Javier García Mingo	Premio Llopis Llorente	1987
Dr. D. Eugenio San Segundo Romero Plaza Luceros, 6-1º Izq. Tel. 965926383 (03003 ALICANTE)	Premio Gómez-Ferrer	1987
Dr. D. Carlos Tejerina Botella Paseo Alameda, 43, pta. 21. Tel. 963300060 (46010 VALENCIA)	Accésit P. Gómez-Ferrer	1987
Dr. D. José Piquer Belloch	Accésit P. Gómez-Ferrer	1987
Dra. D^a M^a Luisa Jiménez González-Anleo López Aguado, 1-8º-B. Tel. 917300959 (28029 MADRID)	Premio Sánchez S. Julián	1987
Dr. D. Ezequiel Martínez Más	Accésit Sánchez S. Julián	1987
Dr. D. Salvador Cervera Enguix Tudela, 24-5º. C. Tel. 948237090 (31002 PAMPLONA)	Designación	1987
Dr. D. Juan Cardona Pescador Marbella, 26. Tel. 917343640 (28034 MADRID)	Designación	1987

Dr. D. Jesús Martínez Falero Joaquín M ^a López, 27-5 ^o . Tel. 912433365 (28015 MADRID)		
Dr. D. Tomás Pumarola Suñé Dr. Rosx, 76. (08017 BARCELONA)	Designación	1987
Dr. D. Luis Valenciano Clavel Fernando el Católico, 12. Tel. 914453791 (28015 MADRID)	Designación	1987
Dr. D. Rafael Nájera Morrondo Olmos, 6. Tel. 917153727 (POZUELO - Madrid)	Designación	1987
Dr. D. Benjamín Sarriá Chust Huertas, 27. Tel. 962441354 (46260 ALBERIQUE-Valencia)	Premio RAM	1988
Dr. D. Jesús Benito Ruiz Calvet, 15. Tel. 934145423 (08021 BARCELONA)	Premio Gómez-Ferrer	1988
Dr. D. Ricardo Brage Serrano Gorgos, 5-20 ^a . Tel. 963699933 (46021 VALENCIA)	Premio Sánchez S. Julián	1988
Dr. D. Rafael Calpena Rico O'Donell, 1-2 ^o B.. Tel. 965928965 (03003 ALICANTE)	Accésit P. Sánchez S. Julián	1988
Dr. D. José Cabo Soler Pintor Benedito, 11-14 ^a . (46007 VALENCIA)	Designación	1988
Dr. D. Mariano Valdés Chávarri Portillo San Antonio, 8-5 ^o DTel. 968283679 (30005 MURCIA)	Designación	1989
Dr. D. Salvador Sancho Rodríguez-Fornos Pl. Tetuán, 6. Tel. 963517632 (46003 VALENCIA)	Designación	1989
Dr. D. José Peiró Escrivá Av. Blasco Ibáñez, 45-10 ^a . Tel. 963693198 (46021 VALENCIA)	Designación	1989
Dr. D. Enrique Esmatges Montnegre, 2 Esc. B, 3 ^o . (08029 BARCELONA)	P. Fund. García-Conde	1989
Dra. D^a Begoña Bolant Hernández F. de la Teula, 12. Tel. 961573309 (46900 VEDAT DE TORRENT)	Premio Sánchez S. Julián	1989
Dr. D. Vicente Roig Vila Ernesto Ferrando, 32. Tel. 961583016 (46980 PATERNA)	Premio Gómez-Ferrer	1989
Dr. D. Juan Francisco Ascaso Gimilio Regne de Valencia, 23. Tel. 963748682 (46005 VALENCIA)	Designación	1989
Dr. D. Manuel Vidal Sanz Facultad de Medicina (30100 ESPINARDO-MURCIA)	Accésit Premio RAM	1990
Dr. D. Antonio Martín Duce	Accésit Premio RAM	1990

Av. Aragón, 302, 4, 2º. Tel. 913203958 (28022 MADRID)

Dra. D^a Amparo Vento Mir	Premio Sánchez S. Julián	1990
Dr. D. Agustín Mendoza Aroca	Acc. P. Sánchez S. Julián	1990
Dr. D. José Luis Ortiz Belda	Premio Llopis Llorente	1990
Dr. D. Rafael Alós Company	Premio Gómez-Ferrer	1990
Dr. D. Jesús Vaquero Crespo Rosas de Aravaca, 56. Tel. 913079448 (28023 MADRID)	Accésit P. Gómez-Ferrer	1990
Dr. D. Blas Flor Civera Blasco Ibáñez, 2-15 ^a . Tel. 963696515 (46010 VALENCIA)	Accésit P. Gómez-Ferrer	1990
Dr. D. José Luis Bravo Bravo Av. Galicia, 50. Tel. 985250714 (33005 OVIEDO)	Accésit P. Gómez-Ferrer	1990
Dr. D. José E. Minguet Baixauli Génova, 6-3º. Tel. 954276729 (41010 SEVILLA)	Premio RAM	1991
Dra. D^a María M. Morales Suárez Pasaje Giner, 1-8 ^a . Tel. 963911671 (46001 VALENCIA)	Premio Llopis Llorente	1991
Dra. D^a Luisa Bueno Ortega Gómez Ferrer, 7-7 ^a . Tel. 963706563 (46920 MISLATA)	Accésit 1º Llopis Llorente	1991
Dr. D. Fernando Carbonell Tatay Blasco Ibáñez, 26. Tel. 963623868 (46010 VALENCIA)	Premio Sánchez S. Julián	1991
Dr. D. Baltasar Balsalobre Hernández Agric. Utielano, 1-4 ^a . Tel. 962171589 (46300 UTIEL VALENCIA)	Acc. P. Sánchez S. Julián	1991
Dr. D. Luis Picurelli Oltra Calle 360, 6. Tel. 961320496 (46182 LA CAÑADA-VALENCIA)	Premio. Gómez-Ferrer	1991
Dr. D. Antonio Alarcón Hernández Concep. Salazar, 23. Tel. 922258624 (38208 LA LAGUNA)	Accésit P. Gómez-Ferrer	1991
Dr. D. Angel Pellicer Garrido New York University Medical Center	Designación	1991
Dr. D. Rafael Torregrosa Sánchez Alvaro López, 6. Tel. 961552144 (46900 TORRENT)	Premio RAM	1992
Dr. D. Javier Mazana Casanova NAVARRA	Accésit Premio RAM	1992
Dr. D. Laureano Fernández Cruz Vía Augusta, 139, 6º (08022 BARCELONA)	Designación	1992

Dr. D. Pedro Vernia Martínez Progreso, 17. Tel. 964510840 (BURRIANA-Castellón)	Designación	1992
Dr. D. José Ignacio Maruenda Pallarés Artes Gráficas, 9. Tel. 963623203 (46010 VALENCIA)	Premio RAM	1993
Dra. D^a. M^a José Báguena Cervellera P. de Valencia, 6-5º. Tel. 963550888 (46022 VALENCIA)	Design. (Falta conf.)	1993
Dr. D. Víctor Smith Ferrés Av. del Oeste, 17. Tel. 963523407 (46001 VALENCIA)	Premio RAM	1994
Dra. D^a. Emilia Soto Pichel Benifayó, 9. Tel. 961655571 (46183 LA ELIANA-VALENCIA)	Accésit 1º Premio RAM	1994
Dr. D. Juan Antonio Tatay Aranda Cirilo Amorós, 7. Tel. 963519718 (46004 VALENCIA)	Accésit 2º Premio RAM	1994
Dr. D. José María Bolufer Cano Primado Reig, 179-10 A. Tel. 963629593 (46010 VALENCIA)	Premio Gómez-Ferrer	1994
Dra. D^a María José Esplugues Mota G.V. Fdo. el Católico, 16-10 (46008 VALENCIA)	P. Sánchez S. Julián Van der Hofstedt Alberola	1994
Dr. D. Silvano de las Heras López U. Autónoma. Tel. 913795000 (28029 MADRID)	Acc. P. Sánchez S. Julián Van der Hofstedt Alberola	1994
Dr. D. José Luis Nieto Amada Residencial Paraiso, 3 esc. F, 9º-A. Tel. 976231428 (50008 ZARAGOZA)	Designación	1994
Dra. D^a Lucía Pérez Alvarez Cea Bermúdez, 25. Tel. 915442994 (28003 MADRID)	Designación	1994
Dr. D. Rafael de Andrés Medina Cra. Majadahonda-Pozuelo Km 2. (28220 MAJADAHONDA - MADRID)	Designación	1994
Dr. D. Juan González Lahoz Pedro Rico, 27. Tel. 917333468 (MADRID)	Designación	1994
Dra. D^a Estefanía Ferrer Caraco	Designación	1994
Dr. D. Angel La Orden Gil	Designación	1994
Dr. D. José Vicente Pellicer Artés	Designación	1994
Dr. D. Ignacio Bernacer Bonora	Designación	1994
Dr. D. Pedro Martí Requena	Designación	1994
Dr. D. Rafael Boluda Hernández Av. Andrés Estellés, s/n (46100 BURJASOT)	Designación	1994
Dra. D^a Teresa Bori Pastor Av. Andrés Estellés, s/n (46100 BURJASOT)	Designación	1994

Dra. D^a Marina Gisbert Grifo Av. Pio XII, 28. Tel. 963491135 (46015 VALENCIA)	Designación	1994
Dr. D. Luis Tamarit Montesinos Urb. Sta. Bárbara, 122. Tel. 961310879 (46111 ROCAFORT -VALENCIA)	Designación	1994
Dr. D. Andrés Boldó Díaz Estación, 12. Tel. 965927226 (ALICANTE)	Designación	1994
Dr. D. Rubén F. Moreno Palanques	Premio RAM	1995
Dr. D. Antonio Silvestre Ruiz	Accésit Premio RAM	1995
Dra. D^a María Angeles Martínez Cuesta	Accésit Premio RAM	1995
Dr. D. Juan Ruiz Castillo	Premio Gómez-Ferrer	1995
Dr. D. Carlos Vaquero Puerta P ^o . Isabel la Católica, 26. Tel. 983342308 (47003 VALLADOLID)	Accésit P. Gómez-Ferrer	1995
Dr. D. José Manuel Talens García	Designación	1995
Dr. D. Felipe Sanz Tárrega	Designación	1995
Dr. D. Francisco Javier Romero Gómez	Designación	1995
Dr. D. Juan José Vilata Corell El Panser, 64. (46183 LA ELIANA-VALENCIA)	Designación	1995
Dr. D. Antonio Cantó Armengod Pérez Bayer, 7 - 3 ^o . 4 ^a . Tel. 963522220 (46002 VALENCIA)	Designación	1995
Dr. D. Vicente Sanchis Alfonso Cardenal Benlloch, 36-23 ^a . Tel. 963603210 (46021VALENCIA)	Premio RAM	1996
Dr. D. Bernardo Bustos	Premio Gómez Ferrer	1996
Dr. D. Joaquín Reza Bienzobas Universidad de Zaragoza. Tel. 976522948 (50015 ZARAGOZA)	Accésit P. Gómez Ferrer	1996
Dr. D. José Micó Catalán Paseo de la Pechina, 30. Tel. 963822480 (46008 VALENCIA)	Designación	1996
Dr. D. Jaime Pujals Martínez	Designación	1996
Dr. D. José Terencio de las Aguas Marqués de Campo, 37-39. Tel. 965780402 (03700 DENIA)	Designación	1996
Dr. D. Fernando Dualde Beltrán Pérez Bayer, 11-4 ^o A. Tel. 963510111 (46002 VALENCIA)	Premio RAM	1997
Dra. D^a Lucrecia Moreno Royo	Premio RAM	1997

Sarcet, 6-7^a. Tel. 963618717 (46020 VALENCIA)

Dr. D. Angel Redondo Camp Carmen, 10-4 ^o . Tel. 961511390 (46960 ALDAYA-VALENCIA)	Accésit Premio RAM	1997
Dra. D^a Africa Sendino Revuelta Bravo Murillo, 54-3 ^o Izqda. Tel. 914413362 (28003 MADRID)	Accésit Premio RAM	1997
Dr. D. Carlos Monteagudo Castro Daniel Balanart, 4-46 ^a . Tel. 963930334 (46020 VALENCIA)	Accésit Premio RAM	1997
Dr. D. Manuel López Bañeres Avda. Aragón, 13-8 ^o B. Tel. 978608317 (44002 TERUEL)	Premio Gómez Ferrer	1997
Dr. D. Antonio Mendivil Soto Europa, 5 Portal 3-1 ^o C. Tel. 917157037 (28224 POZ. DE ALARCON. MADRID)	P. Fund. García-Conde	1997
Dr. D. Jorge Gálvez Álvarez Císcar, 40-14 ^a . Tel. 963749998 (46005 VALENCIA)	Designación	1997
Dr. D. Manuel Barceló Iranzo Arzobispo Mayoral, 11-Esc. Oeste, 6 ^o -15 ^a . Tel. 963515493 (46002 VALENCIA)	Designación	1997
Dr. D. Federico Pallardó Salcedo Avda. Barón de Cárcer, 41-6 ^o -11 ^a . Tel. 963520726 (46001 VALENCIA)	Designación	1997
Dr. D. Francisco Martínez Soriano Dolores Marqués, 52-C. 12 ^o -J. Tel. 963600294 (46010 VALENCIA)	Designación	1997
Dra. D^a Ana Belén Beltrán Niclós Fernando de Aragón, 25. Tel. 962422495 (46680 ALGEMESI - Valencia)	Premio RAM	1998
Dra. D^a Elvira Smith Ferres	Accésit Premio RAM	1998
Dr. D. Estanislao Arana Fdez. de Moya Ramiro de Maeztu, 1-18 ^a (46022 VALENCIA)	Accésit Premio RAM Premio RAM	1998 2000
Dr. D. Salvador Lledó Matoses Palancia, 4-4 ^a . Tel. 963604497 (46010 VALENCIA)	Designación	1998
Dra. D^a. Delfina Dualde Beltrán Pérez Bayer, 11-10 ^a A. Tel. 963943938 (46002 VALENCIA)	Premio RAM	1999
Dr. D. Luis G. Gómez-Cambronero Cirilo Amorós, 18-4 ^a . Tel. 963518440 (46004 VALENCIA)	Accésit Premio RAM	1999
Dr. D. Juan José Chamorro Hernández Periodista Azzati, 4 2 ^o -5 ^a Tel. 963514279 (46002 VALENCIA)	Designación	1999
Dr. D. Fernando Aganzo Salido Alberique, 39 Tel. 963855238 (46008 VALENCIA)	Designación	1999
Dr. D. Roberto J. Roig Oltra	Accésit Premio RAM	2000

Dra. D^a. Carmen Greus Prini Guillém de Castro, 46 (46007 VALENCIA)	Premio Gómez-Ferrer	2000
Dr. D. Francisco J. Bueno Cañigal Cirilo Amorós, 55-4 ^o -9 ^a . Tel. 963521261 (46004 VALENCIA)	Designación	2000
Dr. D. Cristóbal Zaragoza Fernández Merino, 5. (46183 LA ELIANA)	Designación	2000
Dra. D^a. M^a. Eugenia García Zaragoza Menéndez y Pelayo, 5-11 ^a . Tel. 963600583 (46010 VALENCIA)	Premio RAM	2001
Dr. D. Lorenzo Abad de Velasco Jorge Juan, 13-2 ^o -4 ^a (46004 VALENCIA)	Premio RAM	2001
Dr. D. Manuel F. Meseguer Anastasio Peris y Valero, 73-12 ^a . Tel. 963337559 (46006 VALENCIA)	Accésit Premio RAM.	2001
Dr. D. José Garay Lillo Melissa, 19, 1 ^o 4 ^a Tel. 961356314 VALTERNA-PATERNA (VALENCIA)	Designación	2001
Dr. D. Eduardo Solsona Narbón Santa Bárbara, 3D. Tel. 961310862 (46111 ROCAFORT. VALENCIA)	Designación	2001
Dr. D. Diego Dualde Beltrán Pérez Bayer, 11-4 ^a A. Tel. 963510111 (46002 VALENCIA)	Premio RAM	2002
Dr. D. José Vicente Montañana Mari	Accésit Premio RAM	2002
Dr. D. Guillermo Sáez-Merino Tormo Jaime Roig, 26. Tel 963624541 (46010 VALENCIA)	Designación	2002
Dra. D^a. Ana Dualde Viñeta Pérez Bayer, 11 ático. Tel. 963526164 (46002 VALENCIA)	Premio RAM	2003
Dr. D. Vicente Sanchis-Bayarri Bernal Gil y Morte, 14 (46007 (VALENCIA)	Designación	2003
Dra. D^a. Carmen Carda Batalla Murta, 5 (46020 VALENCIA)	Premio RAM	2004
Dr. D. Jesús Ignacio Catalá Gorgues Pinzón, 11, pta. 10 (46003 VALENCIA)	Accésit Premio RAM	2004
Dr. D. Carlos Simón Vallés Guadassuar, 1 bajo (46015 VALENCIA)	Designación	2004
Dr. D. Felipe Prósper Cardoso S. Hematología. Clin. Univ. Pio XII, 36 (31008 PAMPLONA)	Designación	2004
Dr. D. Antonio Cano Sánchez Avda. Aragón, 15 10 ^a (46010 VALENCIA)	Designación	2004

Dr. D. Jaime Signes-Costa Miñana Marina Alta, 54 03740 (GATA DE GORGOS - ALICANTE)	Designación	2004
Dr. D. Amando Peydró Olaya D. Patología F. Medicina. B. Ibáñez, 17. (46010 VALENCIA)	Designación	2004
Dr. D. Manuel Soriano Ríos Hospital Clínico San Carlos, Planta 6ª Norte. MADRID	Designación	2005
Dra. D^a. M^a Ángeles González Gudino Jesús, 40-12 ^a (46007 VALENCIA)	Designación	2005
Dr. D. Miguel Angel Nalda Felipe Ramón Miguel i Planas, 6-8, 2ª (08034 BARCELONA)	Designación	2005
Dr. D. Alfonso Grau Alonso Jesús, 40-12 ^a (46007 VALENCIA)	Designación	2005
Dr. D. Carlos Botella Asunción Hosp. Gen. de Alicante. Pintor Baeza, s/n (03010 ALICANTE)	Designación	2005
Dr. D. Antonio Pellicer Martínez Plaza de la Policía Local, 3 (46015 VALENCIA)	Designación	2005
Dr. D. Enrique Saldaña Fernández Universidad de Salamanca	Premio RAM	2005
Dr. D. Enrique Baca Baldomero Arturo Soria, 311, 1º B (28033 MADRID)	Premio RAM	2006
Dr. D. Justo Aznar Lucea Hosp. Universitario La Fe (46009 Valencia)	Premio RAM	2006

ACADÉMICOS CORRESPONDIENTES EXTRANJEROS

Dr. D. Enric Turner Universidad de Birmingham	» 1971
Presidente Traveling Surgical Club LONDRES	» 1976
Prof. Dr. D. Carl Enna M. D. Hospital de Carville (USA)	» 1977
Prof. Dr. H. W. Altmann Universidad de Wurzburg (R F A.)	» 1977
Prof. Dr. C. Nezelof Hospital Necker PARIS	» 1978
Dr. D. Abbey Smith Hospital Walsgrave, COVENTRY	» 1978
Dr. D. Carlos Dante Heredia García BARCELONA	» 1979
Presidente«Academie Medicale Europeenne de Readaptation BRUSELAS	» 1979
Dr. D. David Waxman M. D. Universidad de KANSAS	» 1979
Dr. D. Fernando Cabanillas M. D. Anderson Hospital. TEXAS	» 1979
Dr. D. J. Houel Centro Hospitalario Regional Universitario. MARSELLA	»
Dr. D. C. Malmejack Centro Hospitalario Regional Universitario. MARSELLA	»
Dr. D. Joamet Bruno de Mello BRASIL	» 1985
Dr. D. Françoise Fekete FRANCIA	» 1992
Dr. D. Alton Meister EE. UU.	» 1992
Dr. D. John L. Ubels	» 1992
Dr. D. Davide d'Amico ITALIA	» 1992
Dr. D. Diego Cuzzocrea ITALIA	» 1992

Dr. D. Jackes Bauliaux FRANCIA	»	1992
Sr. Dr. Prof. D. John E. Kralewsky	»	1993
Dr. D. Fabio A. Calera Polanco REP. DOMINICANA	»	1993
Dr. D. Maurizio Luca-Moretti REP. DOMINICANA	»	1993
Dra. D^a. Anna Grandi Pietra REP. DOMINICANA	»	1993
Dr. D. Eduardo Aranda Torrelío BOLIVIA	»	1993
Dr. D. José Maria Alvarado BOLIVIA	»	1993
Dr. D. Miguel Vinuesa Rojas ECUADOR	»	1993
Dr. D. Fernando Hidalgo ECUADOR	»	1993
Dr. D. Silvio Diaz Escobar PARAGUAY	»	1993
Dr. D. Carlos Merzan Canale PARAGUAY	»	1993
Dr. D. Marc Parent BRUSELAS (Bélgica)	»	1994
Prof. Dr. Irving L Kron VIRGINIA (USA)	»	1995

**Convocatoria
2007**

**PREMIO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE LA COMUNIDAD VALENCIANA**

Al trabajo, preferentemente de investigación personal y tema libre, dotado con TRES MIL Euros y el título de Académico Correspondiente al primer firmante, que se ajuste a las condiciones reseñadas en las siguientes

B A S E S

- 1ª. Podrán concurrir los Licenciados o Doctores españoles en Medicina y Cirugía y en Ciencias afines (Farmacia, Veterinaria, Biología y Odontología) que no sean Académicos Numerarios de las Reales Academias de estas disciplinas.
- 2ª. En el caso de que un trabajo premiado fuera de más de un autor, el título de Académico Correspondiente y la dotación económica que lleve aparejada sólo será otorgado al primer firmante del mismo. Así mismo, los trabajos que consigan *Accésit* llevarán consigo el nombramiento de Académico Correspondiente a su primer firmante, exclusivamente, sin dotación económica alguna.
- 3ª. El autor o autores indicarán el Premio por el que optan con exclusión de los demás. En el caso de que el trabajo no haya obtenido aquel al que aspira, la Real Academia podrá concederle un *Accésit*.
- 4ª. Serán aceptados los trabajos que sean originales, considerándose como tales los que no hayan sido publicados parcial o totalmente, y siempre que no hayan sido premiados por ninguna institución oficial o privada. Se aceptarán como originales los resúmenes de los trabajos que hayan sido utilizados como Tesis de Licenciatura, o Tesis Doctorales. Tanto unos como otros no podrán superar la extensión de 50 folios, holandesas u hojas DIN-A4, mecanografiados a doble espacio, aparte de la iconografía y la bibliografía.
- 5ª. Los trabajos deberán tener entrada por correo o personalmente, antes de las 14 horas del día 31 de octubre de 2007, firmados por los autores y especificando su título, nombre y apellidos, domicilio, teléfono del o de los autores, institución a la que pertenecen y en la que lo hayan realizado, y un certificado del director del departamento o del servicio o institución de que se cumplen las circunstancias de originalidad y de no haber sido publicados ni premiados. Cuando no se pertenece a ninguna institución puede ser sustituido tal certificado por la declaración jurada del autor.
- 6ª. Se adjuntará un resumen del trabajo, mecanografiado a doble espacio, a efectos de, si fuese premiado, poder ser incluido en las Memorias de la Real Academia.

- 7ª. Cuando un trabajo premiado alcance su publicación, el autor se responsabiliza de que conste allí el premio que le ha sido otorgado por la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana.
- 8ª. Los trabajos no premiados podrán ser retirados por sus autores una vez se hayan hecho públicos los resultados del concurso, contra los que no podrán presentarse alegaciones. Si en el plazo de seis meses no han sido retirados, la Academia procederá a su destrucción.
- 9ª. La Real Academia se reserva el derecho de comprobar en todo tiempo, por los medios que estime oportunos, los hechos que se consignan en los trabajos y documentación presentados.

PREMIO FUNDACIÓN «GARCÍA-CONDE»

B A S E S

- 1º. Podrán aspirar a este premio todos los trabajos originales publicados en revistas profesionales desde el 1º de Octubre de 2006 hasta el 30 de Septiembre de 2007 referidos a la Diabetes Mellitus en algunos de sus aspectos, social, asistencial o de investigación.
- 2º. Los trabajos que aspiren al premio deberán tener entrada en la Real Academia de Medicina, antes de las 14 horas del 31 de Octubre de 2007, enviando cinco separatas del trabajo original.

Si este hubiera sido publicado en una lengua distinta a la española, francesa, inglesa, portuguesa, italiana o alemana, deberán estar acompañados de cinco copias en lengua inglesa.
- 3º. El fallo será publicado en la Sesión Inaugural de La Real Academia de Medicina de Valencia, que tendrá lugar en Enero de 2008.
- 4º. El premio en metálico será entregado al concursante ganador quien recibirá a su vez el título de Académico Correspondiente Nacional o Extranjero y una medalla conmemorativa, siendo el importe del mismo de TRES MIL Euros.
- 5º. El premio podrá ser declarado desierto.



EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

CUANDO HAY QUE HACER MEMORIA y recapitular lo que ha sido la vida de la Real Academia de Medicina en el último año, surge inmediatamente el doloroso recuerdo de la desaparición de cinco de nuestros queridos compañeros, los doctores:

- D. Francisco Gomar Guarner, fallecido el día 12 de marzo de 2006.
- D. Adolfo Rincón de Arellano, fallecido el día 17 de marzo.
- D. Francisco Javier García-Conde Gómez, fallecido el día 30 de mayo.
- D. José Antonio Canut Brusola, fallecido el día 4 de junio.
- D. Miguel Tortajada Martínez, fallecido del día 26 de julio.

El Dr. D. Francisco Javier García-Conde Gómez, fue presidente durante muchos años de esta Real Academia. Siempre le recordaremos por su profundo saber médico y su elegante oratoria. Permaneció 43 años en la Academia.

El Dr. D. Adolfo Rincón de Arellano, médico prestigioso en su especialidad y gran participante en la vida civil valenciana, en cuya historia tiene un lugar importante. Ocupó su sillón de académico 41 años.

El Dr. D. Francisco Gomar Guarner, poseía una amplia cultura y durante años además de la medicina, nos enseñó su ética de hombre de bien. Fue académico durante 40 años.

El Dr. D. José Antonio Canut Brusola, trabajador abnegado, consiguió que su especialidad tuviera el reconocimiento profesional y social adecuado. Estuvo 18 años con nosotros.

El Dr. D. Miguel Tortajada Martínez, gran ginecólogo y mejor persona. Hasta unos días antes de su fallecimiento, como tesorero prestó su siempre ponderada y estimada colaboración en esta Academia, en donde había ingresado hace 9 años.

También en el mes de mayo falleció la esposa de nuestro Vicepresidente Dr. D. Benjamín Narbona Arnau, la Sra. D^a. Rafaela Calvo Cortina.

A todos ellos la Real Academia les dedicó una *Sesión Necrológica*, en donde fueron glosados sus méritos y personalidad, por los académicos y doctores: Benjamín Narbona, Vicente Tormo, Javier García-Conde Bru, Amando Peydró Olaya, y Fernando Bonilla respectivamente. Han sido cinco compañeros que nos han dejado un vacío, y su recuerdo imborrable. Fueron cinco personalidades importantes en la vida académica y cinco ejemplos a seguir. Descansen en paz.

El día 28 de Febrero de 2006 había tenido lugar la sesión necrológica en memoria de nuestro compañero, el académico Ilmo. Sr. Dr. D. Ignacio Martí Alvarez-Ossorio, que falleció el 27 de octubre de 2005.

Por parte de la Real Academia de Medicina, el Dr. Fernando Bonilla Musoles glosó la personalidad científica y humana del Dr. Martí Alvarez-Ossorio, destacando la gran labor desarrollada en su quehacer ginecológico en la sociedad valenciana, donde fue muy querido y admirado.

Conferencias

Reuniones conjuntas entre las Reales Academias de Medicina de la Comunidad Valenciana y de Murcia

Las reuniones científicas conjuntas que se organizaron por primera vez el pasado curso con notable éxito, han tenido en el presente, continuación con dos sesiones de alto valor científico que enriquecen la vida académica de ambas instituciones.

El día 21 de Septiembre, académicos de Valencia se desplazaron a Murcia donde tuvo lugar en el Salón de Actos de la Real Academia de Medicina la sesión que versó sobre: *Actualización en trasplantes hepático y cardíaco*, en la que intervinieron los siguientes doctores:

- Dr. López Andujar, *Aspectos técnicos del trasplante hepático.*
- Dr. Ramírez, *Xnotrasplantes. El trasplante hepático como motor de investigación.*
- Dr. Montero Argudo, *Nuestra experiencia en el trasplante cardíaco en la Comunidad Valenciana.*

La devolución de visita tuvo lugar el pasado 14 de diciembre, celebrándose una sesión científica. El tema general versó sobre, *Problemas de la Drogadicción*, actuando como relatores los siguientes Académicos:

- Dr. Juan Esplugues Requena, *Farmacodependencia y abuso de las drogas.*
- Dr. Francisco Carles Egea, *Influencia de la drogadicción sobre la personalidad.*
- Dr. Aurelio Luna Maldonado, *Repercusión orgánica de la drogadicción*
- Dr. Jorge Comín Ferrer, *Conducta adictiva en la adolescencia.*

Al final de la misma como invitado especial, impartió un conferencia el Dr. D. Juan Luis de la Rúa Moreno, Presidente del Tribunal Superior de Justicia de Valencia, que disertó sobre *Aspectos legales de la drogadicción*. El conferenciante expuso magistralmente las implicaciones legales de la drogadicción en los derechos civil, administrativo y penal. Al final optó por la conveniencia de una mayor colaboración entre médicos y juristas, que sería de gran beneficio para ambos profesionales.

Sesión Inaugural del Curso 2006

A finales de Enero, el día 24, como es tradicional, tuvo lugar la sesión inaugural del curso académico 2006. En ella el profesor Carlos Belmonte Martínez impartió la conferencia preceptiva con el título: *Perspectivas en la investigación del cerebro*.

Fue señalando los importantes avances que la investigación ha conseguido en el último siglo, conociéndose hoy muchas de las bases moleculares en que se basan la organización y funcionamiento del cerebro y sistema nervioso.

Algunos de estos avances ya han encontrado aplicación en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso. Al final de su discurso señaló las lagunas y retos que hay que abordar en las investigaciones futuras.

Reunión científica conjunta entre la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana y la Sociedad de Traumatología y Cirugía Ortopédica de la Comunidad Valenciana

En el deseo manifestado reiteradamente de acercar la Academia a las Sociedades médicas profesionales, el día 7 de Marzo de 2006, la Real Academia abrió sus puertas a la Sociedad de Traumatología y Cirugía Ortopédica de la Comunidad Valenciana, para realizar un reunión científica conjunta que presidió el Presidente Dr. D. Vicente Tormo Alfonso, y en la que actuó como moderador el Dr. Pedro Gutiérrez Carbonell, Presidente de dicha Sociedad.

Al comienzo de la sesión, D. Vicente Tormo ofreció la Academia a las Sociedades Médicas, para que sea la casa común donde los profesionales que desarrollan su labor en contacto directo con el entorno y la Sociedad, puedan exponer sus conocimientos, sus impresiones y los avances científicos de sus respectivas materias.

Agradeció especialmente a la Sociedad de Traumatología y Cirugía Ortopédica de la Comunidad Valenciana, su respuesta materializada en la mesa redonda que sobre diversos temas de su especialidad se expusieron brillantemente. Los títulos de sus conferencias fueron:

- Dr. D. Pedro Gutiérrez Carbonell, *Factores de crecimiento. Geles de plaquetas*.
- Dr. D. Joaquín Fenollosa Gómez, *Cirugía Ortopédica en el anciano*.
- Dr. D. Francisco Gomar Sancho, *Nuevas inquietudes en la artroplastia de sustitución de la cadera*.

La reunión de alto valor científico fue seguida por un buen número de traumatólogos y académicos.

El día 23 de Noviembre de 2006, tuvo lugar la sesión conjunta con la Sociedad Valenciana de Anestesiología y Reanimación, celebrándose una sesión científica que fue moderada por nuestro académico de número y también Presidente de dicha Sociedad, Dr. D. Manuel Barberá Alacreu.

El tema principal fue *Importancia de la vía aérea en anestesia*. Después de una introducción histórica efectuada por el moderador, intervinieron los doctores Valentín Madrid Rondón, director del CEDIVA de Alicante, y el Dr. Roque Company Teuler, Jefe del Servicio de Anestesia-Reanimación del Hospital General de Alicante. Ambos conferenciantes hablaron de las complicaciones que encuentran en su trabajo, y de las soluciones mecánicas y a veces traumáticas que se ven obligados a practicar ante casos de difícil tratamiento o intervención. Numerosos especialistas asistieron a la reunión. Los títulos de las ponencias fueron:

- Dr. D. Manuel Barberá Alacreu, *Introducción. Importancia de la vía aérea en anestesia*.
- Dr. D. Valentín Madrid Rondón, *Vía aérea difícil prevista*.
- Dr. D. Roque Company Teuler, *Vía aérea difícil no prevista*.

El día 4 de abril de 2006, tuvo lugar la conferencia impartida por el Prof. D. Enrique Baca Baldomero, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad Complutense, con el título *Los límites y el futuro de la Psiquiatría*.

El conferenciante explicó el estado actual de la Psiquiatría, y su incardinación con otras especialidades de la medicina. Expuso la importancia del valor de los síntomas para el diagnóstico de las enfermedades de la especialidad. Finalmente estudió la evolución prevista de la Psiquiatría en el futuro.

El conferenciante fue presentado por el académico de número Dr. D. Enrique Amat Aguirre, glosando el amplio y meritorio currículum del Dr. Baca Baldomero.

El día 27 de abril, el Dr. D. Justo Aznar Lucea, Jefe del Departamento de Biopatología Clínica del Hospital Universitario La Fe, disertó sobre el tema *Alternativas para la obtención de células madre de tipo embrionario. Consideraciones biológicas y éticas*. De un modo ordenado y brillante fue exponiendo las diversas alternativas para obtener células madre, explicando en cada caso los aspectos científicos y éticos. La conferencia de gran nivel fue seguida con gran interés dada la actualidad del mismo.

El Dr. Tormo Alfonso hizo la presentación del conferenciante, exponiendo el gran bagaje científico del Dr. Aznar, que le ha convertido en un científico de referencia en el tema.

El día 18 de Mayo, el Dr. D. Salvador Lledó Matoses, Jefe del Servicio de Cirugía del Hospital Clínico Universitario, disertó sobre el tema *Guía del cáncer de recto: desde su diagnóstico al tratamiento integral*. En su ampliamente documentada conferencia expuso la evolución y los avances en el tratamiento de esta enfermedad, su conexión con otros hospitales para seguir pautas comunes de tratamiento, y mostró estadísticas cada vez más satisfactorias en la evolución de esta terrible enfermedad.

Fue presentado por el Dr. D. Benjamín Narbona Arnau, que expuso el amplio y meritorio currículum del conferenciante.

El día 20 de junio, el Prof. Francisco Vera Sempere, Catedrático de Anatomía Patológica habló sobre *Justo Ramón (padre de Cajal) y la Morfología Valenciana del Siglo XIX*. La figura, no bien conocida, del padre de nuestro Premio Nóbel, médico a su vez, fue expuesta magistralmente destacando aquellos episodios que influyeron en la vida de D. Santiago.

El Prof. Vera es un gran amante de esta figura, y en sus investigaciones personales ha recorrido los distintos lugares donde fue encontrando muchos documentos hasta ahora inéditos.

Fue presentado por el Dr. D. Antonio Llombart Bosch, destacando principalmente su aspecto de anatómico e historiador.

El pasado Noviembre, miembros de la Academia asistieron en Sevilla al X Congreso de Reales Academias de Medicina de España, al cual fueron presentadas dos comunicaciones por los Académicos, Enrique Hernández Giménez y Vicente Sanchis-Bayarri Vaillant.

Elección de nuevos académicos

El día 29 de Noviembre se celebró Junta General Extraordinaria para nombrar dos nuevos académicos en las especialidades de Neurocirugía y Farmacia.

Para la vacante de Neurocirugía fue elegido por unanimidad el Dr. D. Carlos Barcia Mariño.

Para la vacante de Farmacia, a la cual se habían presentado dos aspirantes, quedó elegido el Dr. D. Javier Hernández Haba.

La Academia expresa la felicitación y el deseo de su pronta incorporación a las tareas de la Academia.

Ingreso de nuevos académicos correspondientes

En el pasado curso han sido nombrados académicos correspondientes los Doctores: D. Enrique Baca Baldomero y D. Justo Aznar Lucea.

Trabajo habitual de la Real Academia

Dentro del cometido habitual de la Real Academia hay que destacar que en el año 2006, le fueron pedidos por la Administración Pública, Sanidad y Magistratura, el informe de 40 casos cuya evaluación fue hecha por diversos académicos de número y correspondientes.

Nuevas denominaciones de plazas de académicos

En la última sesión de la Real Academia de Medicina celebrada el día 21 de Diciembre, se acordó la adscripción de cuatro plazas de académico a nuevas denominaciones, con objeto de acomodar algunas plazas a las exigencias y necesidades actuales de la Academia. Fueron adjudicadas a las denominaciones siguientes: Anatomía, Bioquímica o Biopatología, Cirugía Plástica y Reparadora, y Radiología.

Distinciones, homenajes y reconocimientos de los académicos de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana, curso 2006

En el mes de marzo, el Académico Electo Dr. D. Vicente López Merino recibió el *Premio a la Vida Profesional del Médico*, que otorga el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Valencia.

El Dr. D. Rafael Carmena Rodríguez recibió en el mes de mayo el Premio de Medicina Clínica de la Fundación Lilly. En el mes de junio, durante la celebración del Congreso de la Sociedad Internacional de Arteriosclerosis en Roma, fue elegido Presidente del Grupo de Trabajo para la Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, cargo que desempeñará durante los tres próximos años.

El académico de número Dr. D. Juan Esplugues Requena, ha recibido este mismo Premio del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Valencia.

En el mes de septiembre el académico de número Dr. D. Vicente Dualde Pérez, recibió la *Medalla Quirón* por sus trabajos y publicaciones sobre Historia de la Veterinaria, donde es una personalidad de gran prestigio científico internacional.

En el pasado diciembre, el Dr. D. Jorge Comín Ferrer, impartió en Roma una conferencia sobre *Problemas médicos en los adolescentes*.

A todos nuestra enhorabuena.

Elecciones a Junta de Gobierno de la Real Academia

Transcurrido el periodo reglamentario de cuatro años, se convocaron elecciones a la Junta de Gobierno.

La elección tuvo lugar en junta extraordinaria celebrada el día 21 de Diciembre. La votación en papeleta secreta y con la presencia de veintiocho académicos eligió por unanimidad la candidatura presentada, que está formada por:

Presidente: Dr. D. Vicente Tormo Alfonso
Vicepresidente: Dr. D. Benjamín Narbona Arnau
Secretario General: Dr. D. Enrique Hernández Giménez
Vicesecretario: Dr. D. Vicente Sanchis-Bayarri Vaillant
Tesorero: Dr. D. José Luis Moreno Frigols
Documentalista-Bibliotecaria: Dra. D^a. María Luz
Terrada Ferrandis

Todos los miembros de la misma queremos expresar nuestro sincero agradecimiento por los votos recibidos, que serán nuestro acicate para continuar trabajando por el bien de la Academia.

Discurso de Inauguración del curso 2007

Anotaciones sobre la evolución de la medicina interna desde
William Osler a nuestros días.

por el Ilmo. Sr.
Dr. D. Rafael Carmena Rodríguez

EXCMO. E ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA,
EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

ME CORRESPONDE, POR TURNO DE OFICIO, pronunciar el discurso inaugural del curso 2007 de esta Real Academia, y he de comenzar confesando que, junto al lógico sentimiento de honor que me produce el ocupar hoy esta tribuna, se añade una no pequeña preocupación sobre la adecuada elección del tema a desarrollar, dadas las especiales características de esta solemne sesión. Precisamente por ello, en vez de glosar aspectos de lo que constituye mi campo de investigación clínica, centrada en las enfermedades metabólicas, he optado por un relato que recogiese algunas reflexiones sobre un tema que confío pueda resultar de más interés general para la audiencia de esta sesión.

El tema escogido recoge algunas consideraciones sobre cómo ha evolucionado la práctica de la clínica médica, o medicina interna, a lo largo del último siglo, tomando como punto de partida a una de las figuras históricamente más emblemáticas de la medicina interna, Sir William Osler (1849-1919), contrastando lo que ha ocurrido en el pensamiento, la práctica y la enseñanza de la clínica médica a lo largo de los aproximadamente últimos cien años y tratando de analizar qué queda del legado de Osler en la medicina interna del siglo XXI.

Naturalmente, voy a hacerlo desde la única perspectiva que me resulta posible: la del de un ya veterano Catedrático de Patología y Clínica Médicas, un clínico aficionado a la historia de la medicina pero, desde luego, no un historiador. Me adelanto, por tanto, a pedirles disculpas porque, sin duda, en mi discurso habrá restricciones y desigualdades en el tratamiento de los diversos apartados que lo integran. Por una parte, me resulta difícil evitar, dado el origen de mi formación postgraduada, una predilección hacia lo ocurrido en la medicina inglesa y norteamericana. Por otra, mis propias limitaciones y las inexorablemente impuestas por respetar un tiempo prudente de exposición, terminarán por conformar el contenido de este discurso.

Antecedentes históricos

En la Europa de finales del siglo XIX existía una medicina que empezaba a sustentarse en bases científicas: la obra de Claude Bernard, Louis Pasteur y Robert Koch permitía enfocar el estudio de las enfermedades desde las 3 vertientes: anatomopatológica, fisiopatología y etiológica. Se habían creado ya Institutos dedicados a la investigación clínica, como el Instituto Pasteur en Paris o el de Robert Koch en Berlín.

En las dos últimas décadas del XIX, en Alemania, la coexistencia de las tendencias médicas y científicas termina por encontrarse, buscando cimentar la clínica sobre las ciencias básicas y experimentales. Se produce el auge de la fisiopatología y las “pruebas funcionales o de sobrecarga” se hacen frecuentes en la exploración de los enfermos. La lesión anatómica se complementa con la nueva lesión química o funcional. Siguiendo a López Piñero, podemos afirmar que la celebración del Primer Congreso de Medicina Interna, en Wiesbaden (1883), presidido por von Frerichs representa la partida de nacimiento de la Ciencia Clínica.

Impacto de la obra de William Osler

En marcada contraposición con lo anterior, la medicina en el continente americano a finales del XIX no había experimentado todavía los avances de la medicina europea. De hecho, la enseñanza médica norteamericana durante la segunda mitad del siglo XIX era sorprendentemente mediocre e incompleta y muchos jóvenes norteamericanos marchaban a estudiar medicina a las universidades alemanas. Entre ellos, el canadiense William Osler quien, en 1872 y una vez terminados sus estudios en la Universidad de McGill, en Montreal, viajó a Europa a formarse durante 3 años en las mejores escuelas médicas de la época, aprendiendo junto a Rudolf Virchow, Ludwig Traube y Friedrich von Frerichs, entre otros. Cuando regresa a Montreal y es nombrado Profesor Ayudante de Medicina antes de cumplir los 26 años, Osler (al que sus primeros alumnos llamaron el *baby Professor*) comenzará a jugar un papel decisivo en la integración de las ciencias básicas con la medicina clínica en Norte América y en las décadas siguientes revolucionará la enseñanza médica en el continente norteamericano.

William Osler es el equivalente americano de los Traube y Frerichs de la Alemania de finales del XIX, y va a incorporar a la medicina norteamericana los aspectos científicos que la medicina alemana había comenzado a aportar. Cuando en 1889 se hace cargo de la dirección del Departamento de Medicina Interna de la recién fundada Universidad Johns Hopkins, en Baltimore, declara textualmente que su intención era construir una gran clínica médica según la tradición germánica (*“to build up a great clinic on Teutonic lines”*) y exige que, junto al detallado estudio anatomopatológico o necrópsico exista un laboratorio clínico, instalado al lado de las salas de hospitalización, para realizar análisis clínicos a los pacientes. Aunque la formación previa de Osler había sido fundamentalmente morfológica (anatomopatológica), sus años en Europa le han hecho evolucionar, adoptando las nuevas tendencias fisiopatológicas surgidas en Alemania.

Un discípulo de Osler en esos años de Baltimore fue Abraham Flexner, autor en 1910 del famoso informe que lleva su nombre, generalmente considerado como punto de partida de la enseñanza médica contemporánea en los Estados Unidos y que consolidó la influencia alemana. Parece innecesario subrayar la influencia de la obra de William Osler en la redacción de este informe.

La publicación, en 1892, del libro de texto *“The Principles and Practice of Medicine”*, del que se llegaron a editar 22 ediciones siendo Osler autor único en las 8 primeras, supuso una verdadera revolución en el mundo anglosajón y, traducido en poco tiempo a 12 lenguas (al español en 1912), también a escala mundial. Semejante éxito puede explicarse porque, por vez primera, se editaba un texto de medicina en el que, con autoridad y de forma sistemática, se integraba la historia natural de las enfermedades, su anatomía patológica, clínica, diagnóstico y opciones terapéuticas.

El tratado sirvió además como detonante para la creación del Instituto (hoy Universidad) Rockefeller en Nueva York, inaugurado en 1901. La lectura del libro, en el verano de 1897, por el Reverendo Frederick Gates (asesor del financiero y filántropo John Rockefeller) fue la gota que colmó el vaso: aun sin ser médico, Gates percibió el grave retraso terapéutico de la medicina de entonces, captando sin duda el nihilismo terapéutico del libro de Osler y comprendió que la mejor forma de ayudar al progreso era crear un Instituto de Investigaciones Médicas. Gates y Osler convencieron a Rockefeller con planteamientos muy de la época y hábilmente seleccionados para su destinatario, como “la salud es un índice de progreso social, una medicina de calidad reducirá las tensiones sociales”, y “una medicina científica es un suplemento de la religión”, etc. Sin duda, pues, podemos considerar a Osler responsable de la renovación de la enseñanza médica y también de la creación del Instituto Rockefeller, destinado a la investigación biomédica.

Como Catedrático de Medicina Interna, quiero especialmente referirme al papel de William Osler en la enseñanza de la medicina de su época, que fue absolutamente revolucionario y positivo y que llega todavía hasta nuestros días.

Desde el Departamento de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Osler transformó la enseñanza de la medicina de su época: introdujo a los estudiantes en las salas del hospital y los hizo participar en la asistencia a los enfermos desde los primeros años de la carrera. *“El estudiante inicia sus estudios con el enfermo, los continua y los finaliza con el enfermo, usando los libros y las clases teóricas sólo como medios para alcanzar un fin: ayudar al enfermo. La mejor enseñanza es la que nos da el propio enfermo”*.

Sin ningún género de duda, la enseñanza de la medicina a la cabecera del enfermo ha sido uno de sus legados más fecundos y de los que se sintió más satisfecho. Quizá por eso pidió como epitafio *“Introdujo en Estados Unidos la enseñanza de la medicina a la cabecera del enfermo”*. Pero no olvidemos que Osler aplicó el mismo principio al laboratorio, obligando a sus alumnos a trabajar durante un tiempo en el laboratorio de bacteriología, y en la sala de autopsias. En cuanto a la enseñanza postgraduada, Osler instituyó un modelo que continúa siendo vigente en nuestro siglo: un año de internado seguido de varios años de residencia con responsabilidad clínica progresiva.

Para Osler, el estudiante no es sino un aprendiz del viejo arte clínico. La función de una Facultad de Medicina es *“instruir a los estudiantes sobre la enfermedad, qué es, cuáles son sus manifestaciones, cómo puede prevenirse y cómo puede curarse”*. El énfasis está siempre puesto en la enfermedad y en la confrontación o correlato clínico-patológico, buscando la lesión anatómica con una visión muy de la época que perdura en nuestros días bajo la forma de las Conferencias Clínico-Patológicas.

Voces más autorizadas que la mía han reconocido la genialidad de Osler como maestro en el arte de la clínica, subrayando la importancia de la anamnesis y observación del enfermo, enseñando a explorar y complementándolo todo con un exquisito humanismo, basado en su vasta cultura y conocimiento de los clásicos.

William Osler tiene una visión eminentemente pragmática de la medicina y de las enfermedades. Las enfermedades deben aceptarse como lo que son: un *fact of life*, “cosas de la vida”. Su enseñanza se basa en el recuerdo de casos clínicos similares, se apoya en los parecidos más que en las diferencias, en las medias más que en las dispersiones.

Su concepción del cuerpo humano es considerarlo una máquina, que cuando se estropea debe ser reparada por el médico, quien tendrá buen cuidado en no interferir la tendencia autocurativa de la naturaleza (*Vix Medicatrix Naturae*). Su tratado comienza, en la primera página, con el diagnóstico y tratamiento de la fiebre tifoidea. No hay un discurso preliminar, tan frecuente en otros tratados de la época, especulando sobre la naturaleza de la enfermedad. Si se me permite la expresión, William Osler va “derecho al grano”: esa es la enfermedad y así debemos combatirla, con los medios de que ahora disponemos. Su actitud terapéutica es eminentemente conservadora y queda matizada por un nihilismo inteligente: acepta sólo una serie limitada de remedios, como la digital (insuficiencia cardiaca), hierro (anemia), quinina (paludismo), nitroglicerina (angina de pecho), morfina (dolor) y, por encima de todo: “*tiempo, a dosis fraccionadas*”. Inevitablemente, en este contexto, la aceptación de la muerte es una constante del pensamiento osleriano (“*la muerte es inevitable para todos los seres vivos*”) y su preocupación por el tema le lleva a realizar un original estudio sobre el acto de morir en varios centenares de enfermos en su hospital de Baltimore.

Otra idea constante en su labor es la de la enseñanza médica continuada, donde Osler de nuevo aparece como uno de los precursores. “*La educación del médico no acaba nunca*” es frase que se repite en varios pasajes de su *Aequanimitas*. Es interesante recalcar que, en la reciente publicación de Ronald Arky sobre educación médica continuada y la correspondencia posteriormente suscitada, se siga recordando a Osler y su énfasis en aprender de la experiencia clínica: “*el método normal de seguir aprendiendo será siempre con el enfermo*”.

En 1905, recién cumplidos los 56 años, en la cima de su fama como internista, que le obliga a una febril actividad clínica, Osler abandona el Johns Hopkins y, tras rechazar una tentadora oferta de la Universidad de Harvard, acepta desempeñar el cargo de Regius Professor of Medicine en la Universidad de Oxford. Es, sin duda, la Cátedra de Medicina de mayor prestigio en el Reino Unido, fundada por Enrique VIII en 1546. William Osler puede acceder a esta privilegiada posición porque su condición de canadiense y miembro de la Commonwealth, le convierte automáticamente en súbdito de la corona británica. Creo que detrás de esta decisión pueden atisbarse varias motivaciones. Entre ellas, el haber sufrido ya varios episodios de angina de pecho que él mismo atribuyó a su frenética actividad profesional, por la que reconocía sentirse desbordado. Recordemos que para entonces era considerado “el consultor de América” y atendía mensualmente a centenares de pacientes venidos de ese continente y también desde Europa. En esas circunstancias, tras 16 años como jefe del Departamento de Medicina en Johns Hopkins, comprende que es el momento de marchar. En cualquier caso, su semilla como primer internista moderno de Norteamérica ha continuado dando fruto y el Departamento de Medicina de la Universidad Johns Hopkins continúa estando entre los primeros del mundo.

En la relativa paz del semiretiro de Oxford, durante los 14 años que le quedan de vida, Osler va a consolidar y madurar lo mejor de su obra como internista. En este período nos lega sus insuperables descripciones clínicas de la endocarditis bacteriana, la insuficiencia coronaria, el lupus eritematoso sistémico, la telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler), la policitemia vera y tantos otros cuadros clínicos que dejó trazados con mano magistral.

Como ejemplo destacado, están también las famosas *Lumleian Lectures* sobre la angina de pecho, pronunciadas en el Real Colegio de Médicos de Londres en marzo de 1910, donde identifica a las preocupaciones y al tabaco como factores implicados en la isquemia coronaria. Probablemente se trata de la primera descripción de estos factores de riesgo coronario, dejando dicho también que “*en el fondo, la longevidad es una cuestión vascular*”.

En definitiva: la idea inconfundiblemente Osleriana del organismo enfermo como una máquina rota ha persistido hasta mediados del pasado siglo como modelo biomédico, facilitando el desarrollo de una atención médica racional y bien protocolizada y dejando huellas muy profundas de las que a veces no somos suficientemente conscientes: la clasificación de las enfermedades por órganos, etiología, edad y sexo ha marcado la organización de los hospitales, la división en departamentos y la misma enseñanza de la medicina. Mucho del pensamiento Osleriano sigue vivo en la medicina de nuestros días y en la formación hospitalaria de nuestros médicos residentes. Al fin y al cabo, los primeros “residentes” propiamente dichos fueron los de Osler en el Hospital Johns Hopkins a finales del siglo XIX.

William Osler murió de una neumonía en su casa de Oxford el 29 de diciembre de 1919, a los 70 años. Sus cenizas reposan en una urna en el Museo Osler de Montreal, rodeadas de muchos de sus libros y su numerosa correspondencia. Su preocupación por enlazar la educación humanística con la ciencia moderna quedó plasmada en su última publicación, fechada en mayo de 1919, titulada “Las humanidades clásicas y la ciencia moderna”.

Para analizar lo que ha ido quedando de su legado clínico a lo largo de los más de 80 años posteriores, voy a apoyarme en la figura y la obra de dos de sus sucesores en el puesto de *Regius Professor* en Oxford que él desempeñó.

Archibald Garrod y la individualidad del hombre enfermo

El inmediato sucesor de Osler en el cargo de *Regius Professor* fue Archibald Garrod (1857-1936). Hay todo un simbolismo profético en esta sucesión. William Osler había dominado la medicina de su tiempo como pocos lo hicieron antes o después de él. Garrod, profundo admirador de Osler, era un hombre muy distinto: tímido, contemplativo y poco audaz. Un buen clínico general (lo demostró en Malta, durante la Primera Guerra Mundial) era sin duda menos brillante, menos carismático, y nunca alcanzó el masivo seguimiento apostólico del que gozó su predecesor cuando pasaba visita en las salas de la Radcliffe Infirmary.

Sin embargo, Garrod poseía una amplia base científica, era un excelente conocedor de la química y supo utilizarla para su labor clínica, potenciando ambas y consagrando en Oxford la figura del clínico-científico, que venía de la medicina alemana de finales del XIX. De hecho, toda su obra se centra en vincular la Clínica con el Laboratorio, estudiando la enfermedad bajo un nuevo prisma, más biológico que oslerianamente práctico.

A partir de sus detalladas observaciones sobre la mutación recesiva de la alcaptonuria llegó al concepto de las anomalías congénitas del metabolismo, trazando por primera vez un nexo de unión entre la clínica, la bioquímica y la genética. Desde los trabajos de Mendel, a mediados del siglo XIX, la aportación de Garrod al entendimiento de las enfermedades metabólicas hereditarias es una primicia absolutamente básica. Garrod es el auténtico pionero en la integración de la genética y la medicina, de tan relevante actualidad en nuestros días. Pero sus hallazgos no encajaban con los supuestos vigentes en su época, por lo que fue olvidado durante más de un cuarto de siglo. Sin embargo, es fácil apreciar que en su obra están ya las raíces de la confluencia de la investigación genética y de la bioquímica, origen de la moderna biología molecular.

El impacto de la obra de Garrod sobre la medicina podemos resumirlo en 3 puntos: (a) el concepto de la *individualidad química* del ser vivo, que abrió el camino a la moderna apreciación de la susceptibilidad individual a enfermar; (b) la consagración de la figura del *clínico-científico*, demostrando con su ejemplo que ese es el camino a seguir en el futuro para que la medicina continúe progresando. Garrod observa, comprueba y formula, cumple las tres exigencias del pensamiento científico y deja escrito: “El viejo arte clínico tiene que apoyarse y complementarse con las ciencias básicas (química, física, matemáticas) para progresar”, y (c) el concepto de que la *enfermedad* es una consecuencia de algún *desarreglo entre la individualidad del paciente y su medio ambiente*. La enfermedad sólo puede entenderse considerando la susceptibilidad genética del individuo, que él llamó “individualidad química”. Al contrario que Osler, *Garrod enfatiza la variación individual*, señalando que los individuos difieren en su susceptibilidad a enfermar como resultado de variaciones químicas de origen hereditario. Así llegó a elaborar su concepto de *diátesis*, algo ciertamente etéreo en los años veinte del siglo pasado pero al que hoy podemos justificar y darle un cuerpo sólido basado en los modernos conocimientos genéticos y moleculares.

Garrod, que según las crónicas de la época tuvo que luchar con el fantasma de su predecesor en el cargo, vio al enfermo no como una máquina rota sino como la consecuencia de un desequilibrio entre su peculiar individualidad química y un medio ambiente para el que no estaba preparado. Y tomó la decisión de orientar su labor hacia lo que consideró sería mejor para el futuro de la medicina, aplicando los principios científicos al estudio de la enfermedad, un necesario complemento a la enseñanza a la cabecera del enfermo. Garrod, junto con Thomas Lewis y otros, fue responsable de la creación, en 1924, de la revista *Clinical Science*, fundada en el mismo año que su equivalente norteamericano *Journal of Clinical Investigation*, ambas todavía felizmente en circulación. La obra de Garrod puede considerarse como precursora de la moderna investigación traslacional, la que nos lleva del laboratorio a la clínica y de la clínica al laboratorio. Uno de los frutos de la moderna revolución de la biología molecular ha sido el inducirnos a valorar todavía más un principio formulado por Garrod hace casi un siglo: los errores congénitos del metabolismo nos enseñan mucho sobre la biología humana en la salud y en la enfermedad.

George Pickering: la duda cuantificada

El tercer Regius Profesor de Oxford de quien quiero ocuparme es George Pickering (1904-1980), aventajado discípulo de Thomas Lewis en el University College de Londres.

A mediados del siglo pasado Pickering fue el primero en desvelar algo que hoy nos parece obvio pero que hasta entonces había sido ignorado: que los niveles de tensión arterial en la población general siguen una *distribución continua y unimodal*. Dicho con sus propias palabras, “*es una falacia, carente de evidencia biológica, separar a la población en dos grupos distintos y claramente definidos, los normotensos y los hipertensos*”.

Lo verdaderamente sorprendente es comprobar que hasta 1952, algo que ahora parece tan evidente, fuese combatido con verdadera dureza por muchos médicos notables, a la cabeza de ellos Lord Robert Platt, presidente a la sazón del Royal College of Physicians.

Pickering abrió una brecha importante en la forma de pensar de los médicos de mediados del siglo XX, introduciendo importantes modificaciones en el legado osleriano. El pensamiento pragmático de William Osler, enraizado en las entidades nosológicas, había enseñado a separar al sujeto sano del enfermo y los médicos se habían dedicado a tratar de curar a estos últimos. Como ya señalamos, es la enfermedad la que ocupa el plano principal de la atención del médico osleriano, cuya principal misión será combatirla.

Pero, “separar sano de enfermo”, como sagazmente señaló Pickering, “equivale a saber contar sólo hasta 2 (normal/anormal)”. George Pickering incorpora a la práctica clínica otra faceta del método científico, introduciendo la duda cuantificada y poniendo sobre el tapete un concepto nuevo: existen individuos en la población general que difícilmente pueden catalogarse en uno de esos dos grupos ya que, lo único que manifiestan, por el momento, es una *desviación cuantitativa* en un parámetro biológico (por ej., las cifras de tensión arterial) pero que, por lo demás, permanecen asintomáticos. El estudio de las variables de distribución continua (hipertensión, colesterolemia, glucemia) y su repercusión sobre la salud, sólido pilar de la medicina preventiva, no había hecho más que empezar.

No es casualidad que, en estricto paralelo cronológico con la obra de Pickering, se iniciasen en Estados Unidos el Estudio de Framingham, que permanece activo y fecundo en nuestros días, y el Estudio Siete Países, la gran obra de epidemiología cardiovascular de mi antiguo maestro Ancel Keys. Los resultados de estos estudios y otros posteriores permitieron consolidar un concepto nuevo, el de los “factores de riesgo” para las enfermedades cardiovasculares. También en esos años, en el Reino Unido, Austin Bradford Hill y Richard Doll llevaron a cabo los primeros ensayos clínicos controlados, uno sobre el efecto de la estreptomina en el tratamiento de los pacientes con tuberculosis y otro, publicado en 1950 y ampliamente difundido, sobre la relación existente entre el hábito de fumar cigarrillos y la aparición del cáncer de pulmón, un estudio prospectivo que incluyó a treinta mil médicos británicos seguidos durante varios años.

La hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el tabaquismo quedaron pronto definitivamente identificados como factores de riesgo para la salud. Como consecuencia inmediata emerge, en el ámbito de la Salud Pública, la medicina preventiva como complemento, que no contrapuesta, al tratamiento de las enfermedades según el más tradicional paradigma Osleriano.

Paso a paso, desde Osler a Garrod y a Pickering y tantos otros que sería prolijo enumerar, se ha abierto camino el clásico concepto de Archibald Garrod de *la enfermedad como consecuencia del desequilibrio entre el individuo y su medio ambiente*. Al inicio del siglo XXI vamos conociendo cada vez mejor las consecuencias para nuestra salud de la interacción genoma-medio ambiente y como éste último puede inducir cambios hereditarios en la expresión de algunos genes sin llegar a modificar la secuencia del ADN, violando por tanto las leyes de Mendel. La moderna Epigenética, surgida a mediados del pasado siglo y en pleno proceso de expansión en la última década en campos como el cáncer o la arteriosclerosis, algo debe al pensamiento lúcido de Archibald Garrod.

Se ha dicho, no sin razón, que uno de los éxitos de la moderna medicina occidental ha sido el intercambiar la mortalidad aguda de muchas enfermedades prevalentes en la primera mitad del siglo pasado, como la neumonía o la tuberculosis, por la morbilidad crónica de procesos hoy tan frecuentes como la arteriosclerosis o la diabetes. La prolongación de la expectativa vital y el envejecimiento creciente de la población, una situación nueva para la medicina occidental, han jugado aquí un papel fundamental. Hemos aprendido a reconocer que la predisposición a enfermedades crónicas no transmisibles, como la hipertensión arterial, la arteriosclerosis o la diabetes tipo 2, viene marcada por la interacción entre los genes y el tiempo de exposición a determinados factores ambientales, algo que habría hecho feliz a Garrod por lo que supone de afirmación de su obra. Los seres vivos envejecemos hacia nuestras enfermedades de forma genéticamente programada, siguiendo lo que Francois Jacob ha llamado “nuestra ley interior”. Por eso, en un futuro ya no lejano, la prevención podrá ser genética, en suma, la verdadera prevención.

Recapitulando, a mediados del siglo XX emergió un concepto nuevo, a añadir al modelo biomédico de Osler y a la susceptibilidad individual a enfermar apuntada por Garrod. El concepto de entidad nosológica y la clasificación de las enfermedades, tan ligados al pensamiento de Osler, han sufrido drásticas revisiones, modificándose las tradicionales fronteras entre salud y enfermedad. Así, las llamadas epidemias de las sociedades industrializadas, como la hipertensión arterial, la obesidad, la hipercolesterolemia, el síndrome metabólico o la tolerancia anormal a la glucosa, son *desviaciones cuantitativas* dentro de una distribución continua de valores, tal y como señaló Pickering, en vez de los cambios cualitativos (sano/enfermo) característicos del pensamiento osleriano. Estas desviaciones deben ser reconocidas y tratadas y constituyen hoy el más importante capítulo de la medicina preventiva extra-hospitalaria. Es esto lo que Tudor-Hart, con una feliz expresión, ha llamado “la medicina anticipatoria o el cuidado anticipado de la salud”.

Los médicos debemos ahora decidir a partir de qué niveles de desviación cuantitativa de esas variables continuas hay que comenzar la intervención y cómo hacerla a nivel personal, teniendo en cuenta todas las características y las preferencias del sujeto en cuestión. Pero en esta toma de decisión los médicos no podemos estar solos. La correcta definición de los puntos de corte para iniciar la intervención tiene importantes y graves repercusiones médicas, sociales y económicas y van a marcar la asistencia sanitaria del siglo actual. Por eso, la búsqueda de la mejor prueba científica clínica que permita, a partir de la inmensidad de datos existentes en la literatura, tomar decisiones sobre el cuidado de cada paciente ha sido un imperativo constante en el último cuarto del siglo XX y llega hasta nuestros días.

La medicina basada en pruebas (“medicina basada en la evidencia”)

El gigantesco tamaño de la ciencia médica actual y la rapidez de su crecimiento son hechos incontrovertibles y que sólo pueden ser abarcados por el médico gracias al apoyo prestado por una nueva disciplina, nacida a mediados del pasado siglo: la documentación médica. Sólo así ha resultado posible consolidar y analizar la enorme cantidad de datos aportados por los estudios epidemiológicos de seguimiento prolongado, los ensayos clínicos controlados y la aplicación del meta análisis, entre otros.

En este caldo de cultivo se ha ido elaborando un cuerpo doctrinal de lo que se ha venido a denominar, fundamentalmente por el Departamento de Epidemiología de la Facultad de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá, la mal llamada, en español, “medicina basada en la evidencia”, que esencialmente se funda en los principios de la epidemiología clínica y en los ensayos clínicos controlados. Aprovecho esta ocasión para dejar constancia del rechazo que me produce esta mala traducción del inglés, idioma en el que *evidence* quiere decir indicio y no certeza, que es el sinónimo español de evidencia. Este peligroso error conceptual sugiere certeza absoluta donde sólo puede existir dato sugestivo o probabilidad. Sería mucho mejor utilizar el término “medicina basada en pruebas” aunque soy consciente de que esta petición ha quedado definitivamente arrollada y anulada porque el descuido en el uso del lenguaje médico ha alcanzado una cota irreversible.

Según algunos de sus promotores, la medicina basada en la evidencia (MBE) es un nuevo paradigma para la práctica de la medicina. Se trata de un intento por acercar la ciencia al arte de la práctica clínica, algo que nos permitirá pasar de la “*medicina autoritaria*” a una “*medicina con autoridad*”. Uno de los principales objetivos de los precursores de la MBE es establecer “la mejor evidencia disponible”, clasificando la evidencia científica en distintos niveles según el rigor de los diversos métodos de estudio. Así, la evidencia más sólida la proporcionan los resultados de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con una muestra amplia y los meta análisis. Como consecuencia, se han ido fijando los anteriormente aludidos “puntos de corte” para el inicio de una intervención terapéutica y pocos pueden dudar ahora, por ejemplo, de que el tratamiento de la hipertensión arterial sea beneficioso, o que la reducción de los niveles de colesterolemia y el tomar aspirina después de un infarto de miocardio también lo sean. Otra manifestación de la MBE son las llamadas “Guías de Consenso” o “Protocolos Clínicos de actuación diagnóstica y terapéutica” útiles siempre y cuando se utilicen con sensatez y autocrítica porque la práctica de la medicina no puede llevarse a cabo como si de un recetario de cocina se tratase.

El origen de la MBE va ligado a los profundos cambios que ha supuesto la introducción de nuevos métodos epidemiológicos y estadísticos en la investigación clínica, principalmente el ensayo clínico aleatorizado, el meta análisis, la revisión sistemática de la bibliografía y el análisis del coste/eficacia en la asistencia sanitaria.

Su objetivo es disponer y facilitar al clínico la mejor información científica disponible (“la evidencia”, es decir las pruebas) para que pueda aplicarlas a la práctica diaria. Podríamos detenernos a pensar cuál sería la actitud de William Osler frente a la MBE. Me atrevo a decir que Osler estaría absolutamente favor de incorporar la MBE a su ejercicio como médico, aplicando las pruebas científicas de los ensayos clínicos controlados a la clínica de todos los días, fortaleciendo al viejo arte de la medicina clínica. Pero seguramente, la mirada crítica de Osler buscaría la sinergia enriquecedora entre ambos componentes (no contendientes): el razonamiento clínico ante un paciente, cimentado en la experiencia del médico, y la medicina basada en las pruebas científicas obtenidas a través de miles de observaciones controladas. Integraría, en suma, su experiencia clínica individual con la mejor evidencia externa disponible. Pero, basta leer su *Aequanimitas* para estar convencidos de que el Osler de nuestros días, junto al enfermo, conservaría su pensamiento fisiopatológico y evitaría caer en una interpretación estrecha y rígida de la MBE, huyendo, por irreal e inútil, del fundamentalismo metodológico.

Breves consideraciones sobre la medicina interna del siglo XXI. ¿A la búsqueda del paradigma perdido?

Gracias a la aplicación de los descubrimientos en ciencias básicas, al desarrollo de la tecnología y al fructífero desarrollo de las especialidades médicas, la medicina del siglo XXI ha alcanzado cotas de eficacia y de capacidad curativa realmente extraordinarias. Los médicos de 2007 somos mucho más eficientes tratando a las enfermedades y previniéndolas de lo que eran los Osler y compañía de hace 100 años. Pero el giro copernicano impreso a la actividad médica por los avances científicos ha causado perplejidad y confusión y es fácil constatar un desequilibrio entre lo que la sociedad actual espera de la medicina y lo que esta puede cumplir. Curiosamente, la figura del médico en muchos países con una medicina científicamente avanzada ha sufrido una importante merma de prestigio, como si la estimación social del médico estuviese en relación inversa a su eficacia. Vivimos, pues, una circunstancia histórica rodeada de aristas contradictorias, es decir, progresos científico-médicos y críticas por sus procedimientos.

Muchas serían las explicaciones o interpretaciones a este fenómeno, que va íntimamente ligado a un entorno de cambio social sin precedentes en la historia de la humanidad. Entre esos cambios, la aparición de un nuevo modelo de enfermo y ciudadano educado en una sociedad que enfatiza al máximo los derechos (y el derecho a la salud a la cabeza de ellos) sin poner un acento similar en las obligaciones. No debe sorprender que la inevitable irrupción, en este contexto, de la enfermedad, dé lugar a graves frustraciones que suelen derivarse hacia la figura del médico. Hace dos años, en su excelente discurso de inauguración de curso de esta Academia, el Prof. Jaime Merino ya se ocupó con mayor autoridad de estos aspectos. Me detendré, por tanto, sólo en un aspecto que nos concierne directamente a los médicos y que sólo nosotros podemos cambiar.

La utilización de la tecnología ha situado en no pocas ocasiones al aparato entre el médico y el enfermo. Se piden radiografías, TC y RM antes de escuchar lo que le ocurre al paciente y se habla poco con ellos. El médico actual suele ejercitar más la vista que el oído. Muchos enfermos, y también algunos médicos, creen que, puesto que vivimos en la edad de la Ciencia con mayúscula, todo debe ser necesariamente exacto y que la adivinanza ha desaparecido de la práctica médica. Para muchos, la biología molecular, que está permitiendo identificar a los genes responsables de algunas enfermedades, llevará ineludiblemente a la curación de todas en un futuro inmediato.

Sin embargo, en el mundo real de la medicina clínica, los medios estrictamente técnicos o el rigor científico de la investigación básica no siempre se cumplen y pueden resultar insuficientes ante el enfermo. Conviene recordar que, en medicina, lo que llamamos datos o evidencias no son sino aproximaciones biológicas, que el pronóstico y la evolución de una enfermedad se basan en estadísticas pero que su aplicación a un enfermo concreto cambia fundamentalmente las cosas. Generalizar cualquier efecto terapéutico a partir de la población incluida en un ensayo clínico, referirlo a la población general y suponer que, además, se mantendrá a largo plazo es siempre problemático y, en gran medida, hipotético. Mucho de la MBE descansa sobre estudios epidemiológicos y ensayos de intervención terapéutica en poblaciones muy numerosas. Pero cuando el médico se enfrenta a un enfermo, a un individuo singular, nunca tiene la certeza de si éste cae dentro de la curva de distribución estadística normal. El ejercicio clínico se caracteriza no sólo por atender a los resultados de los estudios controlados, sino a complejidades clínicas como, por ejemplo, la multimorbilidad y las preferencias del propio paciente.

Por otra parte, como ha destacado el prestigioso internista argentino José M^a Ayala, resulta poco convincente que la enfermedad surja sólo por determinaciones genéticas. Una vez más subrayemos que su aparición, en gran medida, depende de la combinación forzosa de factores genéticos y medioambientales y que la interacción entre rasgos heredados y entorno no es una simple suma y combinación de ambos. El papel representado por factores personales, sociales, culturales y económicos no puede en absoluto olvidarse. La enfermedad no es biológica ni medioambiental sino que es ambas cosas a la vez, indisolublemente unidas. Las enfermedades son definitivamente inevitables y van irremediabilmente ligadas a la contingencia, a la posibilidad de ocurrir o no ocurrir, dependiendo de factores en gran parte todavía desconocidos.

Por ello, siempre habrá un componente artesanal en nuestra profesión y la viviremos perpetuamente con incertidumbre. El buen clínico lo es porque tiene experiencia, sentido común y humildad. Humildad para reconocer que la medicina no es una ciencia exacta y que siempre hay incertidumbre. La figura del médico de cabecera o “médico personal” paternalista esta siendo rápidamente sustituida por la del moderno médico científico que trabaja rodeado de aparatos complicados y, muchas veces, dispone de poco tiempo para la comunicación con el paciente. Es una gran verdad que con frecuencia esos aparatos salvan vidas. Pero no es menos cierto que, muchas otras veces, lo que demanda además el enfermo es una explicación, un consuelo a su dolor. Necesita a alguien que le quite el dolor de la enfermedad y el dolor de la inseguridad, del miedo a morir; alguien que sepa tenderle una mano, alguien que *trate* a la enfermedad y *cuide* del enfermo.

La concepción de la enfermedad y el modelo de la máquina rota propuesto por Osler hace más de un siglo han sido, como no podía ser de otra manera, ampliamente superados. Pero hay un legado que sí ha sobrevivido al paso del tiempo: su forma de hacer, su *modus operandi* como clínico. Creo que, en el momento actual, William Osler intentaría ayudar a que los médicos del siglo XXI recuperáramos el paradigma perdido, aquel que privilegiaba el vínculo afectivo con el paciente. La actitud de empatía con el que sufre debe ser mantenida por el médico de nuestra era y esto es algo que depende de nosotros mismos el llevarlo a cabo. Además, esta actitud facilita y garantiza una mejor asistencia sanitaria. Aunque, me apresuro a reconocer, difícilmente podremos hacerlo si persisten las condiciones actuales de ejercicio profesional con consultas masificadas y escasos minutos por paciente.

Desde la perspectiva moderna de la medicina científica y de la medicina genómica debemos recordar que cuidar a un enfermo sin ciencia es sólo amabilidad y buenas intenciones, pero no es medicina. Por otra parte, la ciencia sin humanidad sólo es medicina vacía, desprovista del amor al enfermo que ha caracterizado a nuestra vieja profesión. Tengamos presente que William Osler fue un médico extraordinariamente querido y solicitado por sus pacientes, aunque practicó la medicina con escasos recursos terapéuticos, mucho antes del descubrimiento de la insulina y los antibióticos.

A comienzos del siglo XXI sería un grave error afrontar la práctica de la medicina sin ciencia; pero sigue siendo una virtud importantísima el afrontar la medicina con vocación y entrega hacia los enfermos. Utilicemos, cómo no, todos los apoyos que la MBE nos presta pero, volviendo a Osler, no olvidemos hacer uso también de la medicina basada en la afectividad.

Conclusiones finales: qué debemos transmitir a nuestros futuros médicos

En las facultades de medicina del siglo XXI debemos enseñar a los alumnos que la medicina es una ciencia y que muchos problemas clínicos los podemos solucionar apoyándonos en la ciencia y en tecnología basada en la ciencia. Debemos hacerles ver la necesidad de la colaboración interdisciplinaria que una la práctica clínica con la investigación básica. Una de las lecciones importantes que hemos aprendido de la epidemia de SIDA es que no basta “intentar comprender”, como decía Claude Bernard, y que para cumplir su misión última, la ciencia debe ser aplicada y el conocimiento ha de transformarse en un motor capaz de solucionar los problemas del mundo. Y es deseable que este movimiento surja y se fomente desde la Universidad.

Pero hagámosles ver también que el ya mencionado componente artesanal del ejercicio de la medicina no va a desaparecer todavía. Muchos de los problemas con los que nos enfrentamos los médicos carecen todavía de una explicación científica y no podemos esperar a poseerla, porque hay que atender al enfermo aquí y ahora. La medicina no puede aguardar a que la ciencia la alcance y el ejercicio de la medicina sigue comportando una notable dosis de incertidumbre.

El médico debe saber navegar en el mar de la incertidumbre. El médico con experiencia sabe bien que, con frecuencia, el dominio de la ciencia no se extiende a muchos de los problemas clínicos a los que se enfrenta en la práctica diaria. Por eso, para practicar medicina, la combinación de conocimientos médicos, intuición y juicio clínico son hoy tan necesarios como una amplia base de conocimientos científicos.

En este mismo contexto, el escenario donde desarrollamos nuestra actividad, la relación médico-enfermo, es otro aspecto importante que debemos matizar a nuestros futuros médicos. La relación médico-enfermo es, ante todo, un encuentro con frecuencia difícil, por cuanto se trata del encuentro entre dos culturas diferentes. Esta diferencia plantea problemas de incomunicación entre ambos que pueden impedir que la práctica clínica se desarrolle con eficacia y dignidad. De hecho, la situación de los dos grupos es diametralmente distinta. Los médicos están realizando una de sus funciones profesionales, es decir, un acto cotidiano que el hábito puede convertir en rutinario. En cambio, los pacientes se encuentran en la situación de indefensión que produce la enfermedad y el temor a la frustración biográfica y a la muerte. En consecuencia, no resulta admisible plantear su relación suponiendo una situación de igualdad, ni pretender someterla a las leyes del mercado. Dentro de las consideraciones sociales del enfermo, el llamado darwinismo social (la lucha por la existencia, equiparando a los enfermos con los perdedores) y el economicismo, que subordina todos los fenómenos sociales al criterio supremo de los factores macroeconómicos, deben ser denunciados y rechazados por igual. El derecho de todos los seres humanos a ser asistidos en caso de enfermedad es la principal consecuencia de la consideración positiva del enfermo vigente en la actualidad, que procede de la paulatina secularización de las normas cristianas. Como necesario complemento, se han multiplicado las declaraciones y normas sobre ética médica que han representado avances fundamentales y han venido a matizar y ordenar importantes aspectos de la relación médico-enfermo.

No quiero terminar sin expresar la importancia que, a mi juicio, tiene el que los médicos sepamos transmitir confianza y optimismo. Volvamos, una vez más, a Osler: la personalidad del médico hoy como ayer sigue teniendo dotes curativas. Osler decía que la amabilidad y el optimismo eran terapéuticos. No tenemos respuesta para el misterio de la muerte pero sí podemos combatir el dolor y el sufrimiento. Por encima de todos los obstáculos señalados más arriba, los médicos debemos ayudar al hombre a ser feliz y encontrar en esa noble tarea nuestra propia cuota de felicidad. “La medicina no cura lo que no cura la felicidad”, dice acertadamente García Márquez. Pero, humildemente recordemos también la postura de Osler frente a la muerte repitiendo los viejos aforismos medievales: “Toda la medicina deja de valer cuando la muerte reclama su deuda” y, también, que “*Contra vim mortis non est medicamentum in hortis*” acuñado por los herbolarios de la Escuela de Salerno cuando en ella ejercía nuestro Arnau de Vilanova. Por eso, siempre llega un momento, como bien decía Osler, en el cual el médico, reconociendo nuestra condición de perdedores biológicos, debe dirigir su atención a cuidar y consolar a la familia del enfermo.

Estoy convencido de que el futuro de la medicina pertenecerá a aquellos capaces de entender no sólo las bases de la medicina molecular sino también los principios de la conducta humana. Hoy, como ayer, el ideal del médico, tal y como nos legó William Osler, no puede ser otro que el de un *Vir bonus, medendi peritus*, hombre moralmente bueno y técnicamente diestro y competente en el arte de curar y cuidar a sus enfermos.

He dicho.

Bibliografía

ALCAMÍ PERTEJO A: Luces y sombras de 20 años de investigación en SIDA. *Ars Médica, Revista de Humanidades* 2003; 2: 250-259.

AYALA JM: *La medicina posible*. Ed. Prometeo Libros. Buenos Aires, 2003.

ARKY RA: Shattuck Lecture: The family business-to educate. *N Engl J Med* 2006; 354: 1922-1926.

BEARN AG: *Archibald Garrod and the individuality of man*. Clarendon Press, Oxford 1993.

BEILIN LJ: The fifth Sir George Pickering memorial lecture. Epitaph to essential hypertension—a preventable disorder of known aetiology? *J Hypertens* 1988; &: 85-94.

BENNET G: *The wound and the doctor: Healing, technology and power in modern medicine*. Secker & Warburg, London, 1987.

BLISS M: *William Osler: A life in medicine*. Oxford University Press, 1999.

BRYAN CS: *Osler, inspirations from a great physician*. Oxford University Press, 1997.

C-SORIGUER ESCOFET FJ: *El médico y el científico*. Díaz de Santos, Madrid 2005.

- CARMENA R: Reflexiones sobre el momento actual de la Medicina Interna. *Med Española* 1979; 78: 158-162.
- CARMENA R: Retorno a William Osler: Ecuanimidad y empatía en la formación de los médicos residentes. *Med Función Hosp* 1994; 1: 14-18.
- CID RUZAF A J, RODRÍGUEZ ARTALEJO F, MARTÍN MORENO JM: ¿Hacia una salud pública basada en la evidencia? *Med Clin* 1999; 112 (Supl 1): 106-110.
- EGGER G, LIANG G, APARICIO A, JONES, PA: Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004; 429: 457-463.
- GLICK SM: From *Arrowsmith* to the *House of God*, or “Why Now?”. *Am J Med* 1990; 88: 449-51.
- GOL-FREIXA JM, DEL LLANO SEÑARIS JE: El fenómeno de la “medicina basada en la evidencia”. *Med Clin* 1999; 112 (Supl 1): 3-8.
- GUNDERMAN RB: Reflexiones sobre la enfermedad como fracaso. *Ars Médica, Revista de Humanidades* 2003; 2: 296-301.
- GUTIÉRREZ FUENTES JA, PUERTA LÓPEZ-CÓZAR JL: *Reflexiones sobre la ciencia en España. El caso particular de la biomedicina*. Fundación Lilly, Madrid, 2003.
- HOWARD RP: *The chief: Doctor William Osler*. Science History Publications, USA 1983.
- JABLONKA E, LAMB MJ: *Epigenetic inheritance and evolution: The Lamarckian dimension*. Oxford Univ Press, 1995.
- JOVELL AJ: Medicina basada en la afectividad. *Med Clin* 1999; 113: 173-175.
- LÓPEZ PIÑERO JM, TERRADA ML: *Introducción a la medicina*. Ed. Crítica, Barcelona, 1999.
- LÓPEZ PIÑERO JM: *La medicina en la historia*. Ed. La Esfera de los Libros. Madrid, 2002.
- LÓPEZ PIÑERO JM, GARCÍA BALLESTER L: *Introducción a la medicina*. Ed. Argón, Madrid 2003.
- LOPEZ PIÑERO JM: *Pedro Laín Entralgo y la historiografía médica*. Discurso de ingreso en la Real Academia de la Historia. Madrid, 2005.
- LOWN B: *The lost art of healing*. Houghton Mifflin Co., Boston, 1996.
- OSLER W: Lumleian Lectures «On Angina Pectoris,» *Lancet*, 1910, 1: 697-702, 839-844, 973-977.
- OSLER W: *A way of life*. Dover Publications Inc., New York, 1951.
- OSLER W: *Aequanimitas*. McGraw-Hill, New York, 1991.
- PERMANYER-MIRANDA G, FERREIRA-GONZALEZ I: ¿Hacia la perversión de la medicina basada en la evidencia? *Med Clin* 2006; 126: 497-499.
- PICKERING G: *Nature of essential hypertension*. Churchill Livingstone, London, 1981.
- ROZMAN C, FOZ M: Medicina basada en la evidencia. *Med Clin* 1999; 112 (Supl 1) 1-2.
- Spiro HM, Curnen MG, Peschel E, St. James, D: *Empathy and the practice of medicine*. Yale University Press, New Haven, 1993.
- STEAD EA JR: *What this patient needs is a doctor*. GS Wagner, B Cebe, MP Rozear (eds.). Carolina Academic Press, Durham, NC, 1978.

STEAD EA Jr: *A way of thinking. A primer on the art of being a doctor.* Carolina Academic Press, Durham, NC, 1995.

TUDOR-HART J: *A new kind of doctor.* Merlin Press, London, 1988.

WEATHERALL D: *Science and the quiet art. The role of medical research in health care.* WW Norton & Co., New York, 1995.

Radioterapia de alta precisión en el tratamiento del cáncer: Hadronterapia

*Ignacio Petschen Verdaguer**

Academico de Número de la R.A. Medicina Comunitat Valenciana

Excmo. Sr. Presidente, Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos, colegas médicos, físicos y demás personas que han tenido a bien asistir a esta sesión científica que versará sobre la hadronterapia del cáncer.

El motivo de mi presencia aquí surgió de la última reunión de la Real Academia, convocatoria en la que nuestro Presidente, el Excmo. Sr. D. Vicente Tormo, nos instó a transmitir a la Sociedad Valenciana avances científicos de actualidad. Pensé entonces en la reciente aprobación por parte del Gobierno de la creación de una Gran Instalación de Física Médica en Valencia, en el marco del Mapa de Estructuras Singulares de España. Y una de las actividades principales de la citada Instalación será la hadronterapia en su vertiente protónica, una forma de radioterapia de altísima precisión en el tratamiento del cáncer, que como oncólogo radioterápico y miembro de la comisión del proyecto, que preside el profesor Bernabeu, catedrático de física, y de la que también es miembro destacado el ilustre académico profesor Llombart, tengo a bien exponerles en esta conferencia.

Índice:

- I.- Introducción.
- II.- Características físicas.
- III.- Características radiobiológicas.
- IV.- Características técnicas.
- V.- Experiencia clínica con protones
- VI.- Experiencia clínica con iones

I.- Introducción

El objeto de la radioterapia (RT) es depositar una elevada dosis de radiación ionizante en el tumor, lo suficientemente alta para que lo destruya, evitando al mismo tiempo que los tejidos sanos sean irradiados. El ideal es, por tanto, depositar el 100 % de la dosis prescrita en las células tumorales y el 0 % en las sanas, lo que es evidentemente imposible de conseguir en la práctica, habida cuenta de la distribución de dosis cuando los haces de radiación interaccionan con la materia. Para la radiación electromagnética (rayos X y rayos gamma) la distribución de la dosis, exponencial decreciente cuando un haz penetra en el organismo, hace que sea muy difícil aproximarse al referido ideal, sobre todo en los tumores profundos.

La utilización de otra modalidad de radiación, las partículas cargadas, permite una distribución de dosis en los tejidos completamente diferente, pues ceden energía hasta que la radiación se detiene. Los electrones vienen utilizándose satisfactoriamente para tumores próximos a la superficie corporal; pero pierden su valor ante tumores profundos, en parte por la radiación de frenado que impide una caída brusca de la dosis cuando se han detenido. Ahora bien, partículas cargadas de mayor peso (protones e iones) distribuyen su energía en la materia que atraviesan, de forma tal, que pueden utilizarse ventajosamente para irradiar un elevado número de neoplasias.

II.- Características físicas

La gran velocidad de los protones/iones al penetrar en el organismo hace que se deposite una dosis relativamente baja (“plateau”) en su trayectoria, pero a determinada profundidad, en función de la mayor o menor energía de los protones/iones, gracias a su enlentecimiento por la acción de frenado de los electrones del medio, cuando están próximos a detenerse, ceden la mayor parte de su energía formando lo que se denomina “pico de Bragg”. Tras el pico de Bragg la dosis descende bruscamente y pasa a ser prácticamente nula (penumbra distal mínima); asimismo la penumbra lateral es también muy reducida debido a la escasa dispersión lateral. Se tratará por tanto de hacer coincidir los picos de Bragg con el tumor; pero el pico de Bragg es muy agudo y difícilmente podrá abarcar el volumen tumoral, por lo que habrá que ensancharlo; y ello se logra, bien superponiendo haces con energías decrecientes hasta cubrir el tumor, bien introduciendo filtros de espesor creciente en su trayectoria (modulador), aunque la superposición de los “plateaus” de dichos haces elevarán la dosis de entrada (Fig. 1).

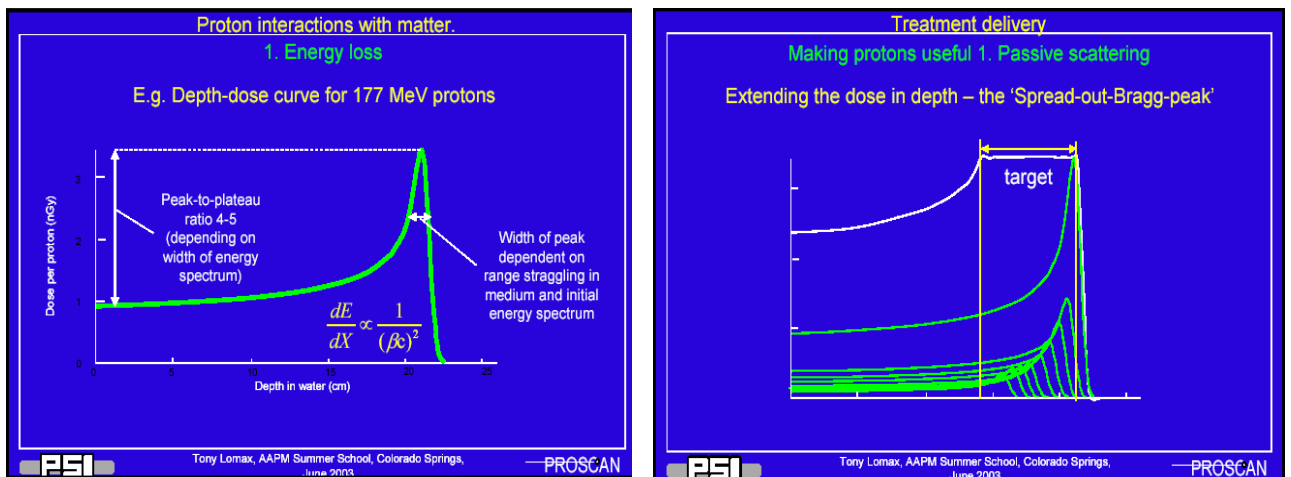


Fig. 1.- Pico de Bragg y modo de expansión en la zona de tratamiento (T. Lomax).

La diferencia de distribución de dosis en profundidad entre protones e iones radica en que el plateau es más bajo y el pico de Bragg más agudo y con gradiente mayor para los iones; pero éstos tienen el inconveniente de contar con una pequeña extradosis por detrás del pico de Bragg producida por fragmentos nucleares (cola de fragmentación). Aunque la diferencia fundamental entre protones e iones viene dada por la mayor masa y carga de estos últimos; a mayor masa y carga corresponde una mayor transferencia lineal de energía (LET) y una mayor densidad de ionización, de la que se desprende mayor eficacia biológica relativa (RBE).

III.- Características radiobiológicas

Cuando determinamos qué dosis recibe un tumor ó tejidos corporales utilizamos el concepto de dosis absorbida, que expresa la cantidad de energía que la radiación que atraviesa el medio deposita en él. La dosis es por tanto una expresión cuantitativa del efecto físico producido por la radiación y, lógicamente, tiene interés biológico. A igual dosis el efecto biológico es el mismo para una radiación dada. Sin embargo el efecto biológico depende de la naturaleza de la radiación y, por tanto, el carácter cuantitativo de la dosis

debe completarse por su carácter cualitativo, que está en función de la distribución de la energía a escala microscópica. Y de echo el efecto biológico es causa de la absorción de energía por determinadas estructuras celulares de muy pequeñas dimensiones y, especialmente para ellas, la distribución de la energía se manifiesta no uniforme y discontinua (Fig. 2).

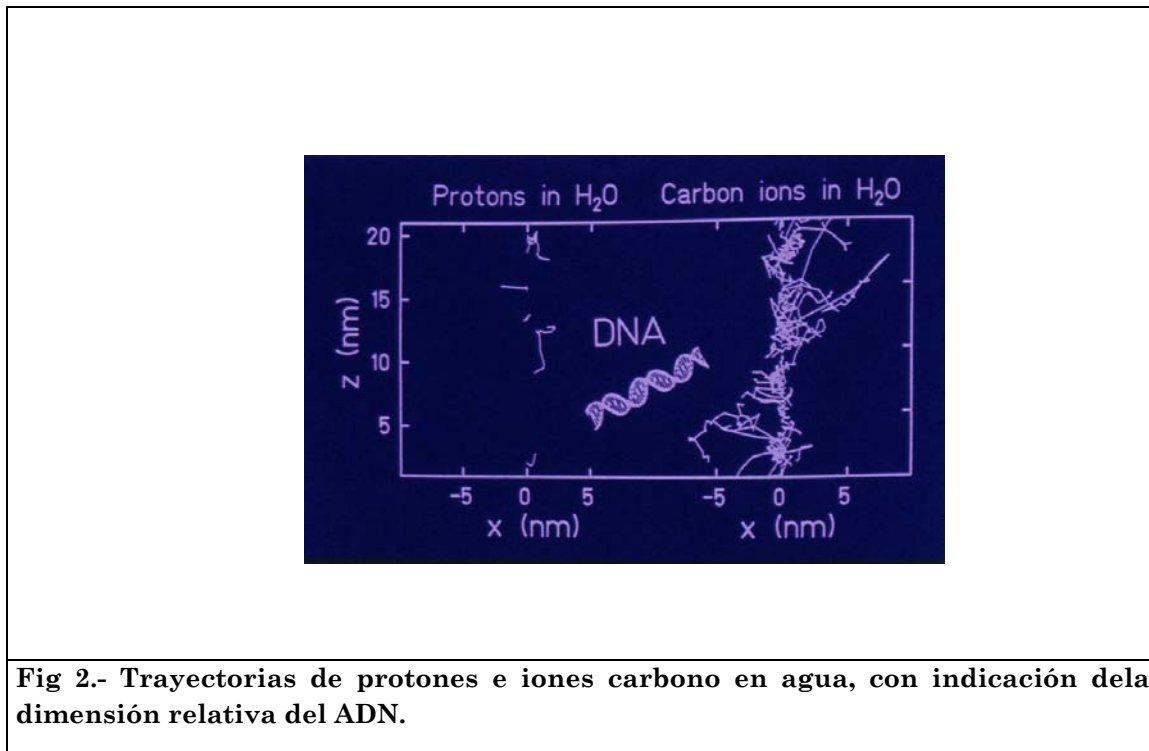


Fig 2.- Trayectorias de protones e iones carbono en agua, con indicación de la dimensión relativa del ADN.

La indicación representativa de la distribución microscópica de las ionizaciones o de la energía absorbida es la LET, que se define como la energía transferida por unidad de longitud de la trayectoria, y se mide en KeV por micra. La LET tiene una relación directa con el poder de frenado debido a la colisión entre las partículas cargadas incidentes y los electrones del medio atravesado (que es la causa fundamental de su enlentecimiento o frenado). Y como las partículas cargadas tienen diferente carga, diferente masa y diferentes velocidades, la distribución espacial será muy variable, correspondiendo una mayor densidad de ionización cuando la partícula tenga mayor masa, mayor carga y menor velocidad (fórmula de Bethe).

Sabemos por tanto que dosis iguales de diferentes tipos de radiaciones ionizantes no producen efectos biológicos iguales. Al comparar el efecto de diferentes radiaciones se toma como estándar comparativo los RX de 250 kV, simplemente porque en esa época los efectos de ese tipo de radiación eran bien conocidos. Se define por tanto la RBE de determinada radiación sometida a test como la relación entre la dosis de RX de 250 kV y la dosis de la radiación estudiada que produzca la misma respuesta biológica (Fig. 3).

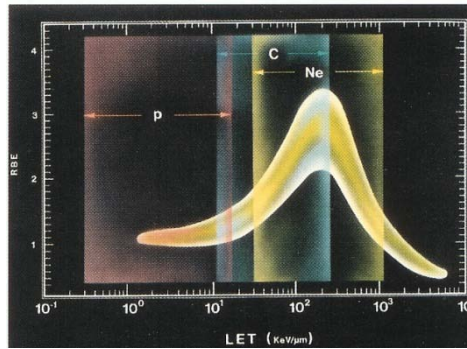


Fig 3.- Relación entre EBR y TLE para protones e iones carbono y neón.

Ahora bien, para que una radiación de elevada RBE sea ventajosa en radioterapia clínica, la RBE para los tumores debe ser mayor que la RBE para los tejidos sanos sobre los que asienta el tumor, ya que son éstos los que limitan la dosis a administrar. Esta circunstancia viene definida en RT por el factor de ganancia terapéutica (GTF) que se define como el cociente entre la RBE del tumor y la del tejido normal, que debe ser superior a la unidad para que la radiación sometida a prueba sea utilizada ventajosamente.

Concluiremos indicando las características biológicas de las radiaciones de elevado LET, de las que derivarán sus indicaciones terapéuticas:

- Mayor eficacia de la RT fraccionada al desaparecer el “hombro” de la curva de supervivencia de cada fracción por la menor reparación del daño subletal.
- Reducción de las diferencias de radiosensibilidad derivadas de las diversas fases del ciclo celular.
- Disminución del efecto oxígeno, es decir, de la OER (Oxigen Enhancement Ratio).

Por todo ello la indicación preferente de partículas con alto LET y RBE será la de tumores bien diferenciados, de crecimiento lento, radio-resistentes por hipoxia, con lenta redistribución celular y con alta reparación intracelular.

La RBE de los protones se ha establecido en el valor de 1,1 como media, es decir, escasamente superior a la radiación convencional (RX, R gamma o electrones). Ello es así porque la mayor RBE se produce sólo en el pico de Bragg, donde tiene un valor superior (1,2-1,4), mientras que en el “plateau” mantiene valores del orden de 0,9-1. Se tendrá pues en cuenta cuando los órganos de riesgo se encuentren inmediatamente detrás del pico de Bragg, y pudieran ser alcanzados por éste. Recientes estudios apuntan hacia una elevada inducción de apoptosis cuando determinadas líneas celulares se irradian con protones (1). Si se utilizan iones de peso elevado, el carbono es el más utilizado en la actualidad, la RBE alcanza valores de entre 2 y 3. Ello añade a la característica de una excelente distribución de dosis física, la de una menor dependencia del oxígeno, de las fases del ciclo celular, y una menor capacidad de reparación del daño subletal, como ya se ha mencionado previamente. Tumores de glándulas salivares, de senos paranasales, sarcomas de partes blandas y óseos localmente avanzados, de bajo grado especialmente, son neoplasias candidatas a esta modalidad terapéutica.

IV.- Características técnicas

Para la producción de protones de energías variables entre 70 y 250 MeV, que son las requeridas por la profundidad a que están situados los tumores humanos, contamos con ciclotrones y sincrotrones. Los protones se transportan desde el ciclotron o sincrotron a las salas de tratamiento en donde se cuenta, bien con un sistema de haz de dirección fija

(horizontal, vertical u oblicua), bien con un gantry isocéntrico que permite dirigir el haz de protones con cualquier angulación. El haz fijo horizontal suele utilizarse para protones de 70 MeV requeridos para tratar melanomas uveales. El gantry con protones de 230 MeV es el equipo ideal para tratar tumores profundos de cualquier localización.

En cuanto a la técnica que permite la adecuada distribución de dosis en el volumen blanco se distinguen básicamente dos métodos, la difusión pasiva y el barrido activo. La primera consiste en utilizar un filtro difusor que amplía lateralmente el haz (double scattering filter) junto a un colimador que da forma al campo y un modulador que extiende el pico de Bragg en profundidad y que se diseña para cada tumor. El barrido activo consiste en un fino haz de protones (pencil beam) que se desvía lateralmente en un campo magnético para ir barriendo el campo, como en TV (raster scan) o punto a punto (spot scan) –Fig. 4-. Por otra parte cuando se utilizan varias incidencias confluentes para conformar de forma óptima la distribución de dosis en el tumor, realizando una planificación dosimétrica inversa, hablaremos de autentica modulación de intensidad (IMPT) –Fig 5-. Una veintena de centros que, hoy día, tratan tumores con protones.

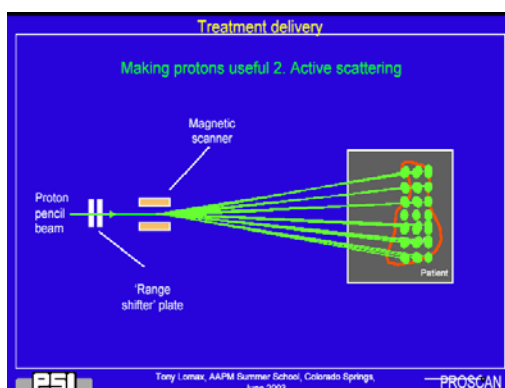


Fig 4.- Esquema de la técnica “SPOT SCAN”

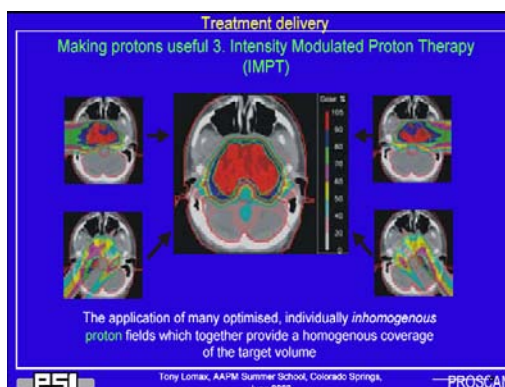


Fig. 5.- Ejemplo de IMPT (T. Lomax)

V.- Experiencia clínica con protones

Las características físicas de los protones conducen a que la indicación preferente sea la de tumores perfectamente delimitables, sin excesivo potencial metastatizante, adyacentes a órganos de riesgo, sobre todo si en ellos se demuestra efectiva la escalada de dosis.

Graffman comunicó algunos resultados de los paciente tratados en Upsala entre 1957 y 1968, considerados por él satisfactorios en algunas localizaciones, pero de los que no

puede sacarse conclusión alguna (2). En Cambridge se trataron varios millares de pacientes entre 1961 y 2001. Hacia 1990 se evaluó la casuística, correspondiendo el mayor número de casos tratados a melanomas de coroides, así como también a más de 1.000 malformaciones arteriovenosas cerebrales, un número similar de hipófisis, cerca de dos centenares de tumores de la base del cráneo, y, en menor número, meningiomas, cánceres de próstata, ano-rectales, de cabeza y cuello, retroperitoneales, etc (3). En la universidad de Tsukuba se evaluaron los resultados de 147 pacientes tratados hasta 1990 (en el 37% de los casos combinando protones y fotones), concluyendo los autores que los protones resultaron ventajosos en cáncer de pulmón no microcítico, de esófago, de hígado, de cervix uterino, de próstata, y de cabeza y cuello (4).

Tras las referidas experiencias preliminares analizaremos con más concreción los resultados en función de las localizaciones tumorales, siguiendo recientes revisiones (5-10).

A.- Melanomas uveales

Se trata del tumor irradiado más frecuentemente con el ciclotrón de Harvard; en un análisis publicado en el 2002, basado en 2.069 pacientes, tratados con 70 Gy en 5 fracciones, se obtuvo una tasa de control local a los 15 años del 95% y de retención ocular del 84% (11). En el Instituto Paul Scherrer, tras tratar 2.435 pacientes, se obtuvo una tasa de control local a los 10 años del 94,8% (12) y una tasa de retención ocular, también a los 10 años, del 86% (14), en el Centro de Protonterapia de Orsay, un control local del 96% con una retención ocular del 92%, a los 5 años, tras el análisis de 1.406 pacientes (13), en el Centro de Niza un control local del 89% con retención ocular del 88%, a los 5 años, en 538 pacientes (14), en Berlín un control local del 95,5% con retención ocular en el 87,5%, a los tres años, en 245 pacientes (15) y, en Clatterbridge, un control local del 96,5% con retención ocular del 90,6%, a los 5 años, en 349 pacientes (16) -Tabla 1-.

Una reciente revisión que recoge 10 publicaciones concluye indicando que el tratamiento de los melanomas uveales con protones o iones Helio reporta excelentes resultados y son una indicación preferente (8). Sólo pequeños tumores periféricos y tumores grandes localizados en las proximidades de glándula lacrimal, por el riesgo de síndrome de ojo seco en estos últimos, pueden tratarse satisfactoriamente por medio de braquiterapia epiescleral.

CENTRO	Control Local 5 años	Retención ocular 5 años
MGH (BOSTON)	96%	84%
PSI (VILLIGEN)	94%	86%
NIZA	89%	88%
ORSAY	97%	92%
CLATTERBRIDGE	96,5%	90,6%

Tabla 1.- Resultados de la Radioterapia con protones en el melanoma uveal. Visión útil conservada en más del 50%.

B.- Cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo

Se trata de tumores próximos a estructuras críticas, como el tronco cerebral y las vías ópticas, que precisan de elevadas dosis de radiación si la cirugía no ha sido totalmente radical. El análisis de los pacientes tratados en el MGH corresponde a 169 cordomas y 165

condrosarcomas tratados entre 1975 y 1998. Las tasas de control local a los 5 años en los localizados en la base del cráneo fueron de 98% para los condrosarcomas y 73% para los cordomas (17). La experiencia del Centro Protónico de Loma Linda (CPULL) muestra tasas de control local a los 5 años algo inferiores, 75% para los condrosarcomas y 59% para los cordomas (18). En cualquier caso estos resultados se comparan favorablemente con los publicados para la radioterapia de fotones, especialmente en los cordomas en los que se reportan controles locales que oscilan entre 17% y 65% a los 5 años (Tabla 2).

Esta misma variedad de tumores, localizados en el esqueleto axial, así como el sarcoma osteogénico, pueden beneficiarse de la protonterapia por lograrse con ella una mayor protección de la médula espinal, siendo esperanzadores los resultados publicados por Hug y cols.(19).

	CORDOMAS	CONDROSARCOMAS
CENTRO	Control local 5 años	Control local 5 años
MGH (BOSTON)	73%	99%
CPULL (CALIFORNIA)	59%	75%
CP ORSAY	71%	85%

Tabla 2.- Resultados de la Radioterapia con protones en cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo.

C.- Tumores pediátricos

Los tumores de la infancia se perfilan como una indicación preferente de la protonterapia, habida cuenta de la morbilidad que pueden causar bajas dosis en tejidos sanos en desarrollo, así como su potencial carcinogénico. Análisis que calculan este riesgo, basados en el modelo de la publicación nº 60 de la ICRP, obtiene una reducción del mismo que oscila entre un factor de 2, para un rhabdomyosarcoma, y un factor de entre 8 y 15, para un meduloblastoma (20).

En los cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo pueden obtenerse, como en los adultos, buenos resultados, control local del 72% a los 5 años (21), así como también en otros tumores cerebrales (meningiomas, gliomas de bajo grado, craneofaringiomas...).

El retinoblastoma, gliomas de vías ópticas y el meduloblastoma son también tumores subsidiarios de protonterapia, no excluyendo rhabdomyosarcomas, sarcomas de Ewing y neuroblastomas de localización comprometida. La protección de órganos y tejidos sanos es el argumento fundamental de la utilización de protones en estas neoplasias.

D.- Otras localizaciones tumorales

Determinados tumores sólidos del adulto, que requieren de elevadas dosis de radiación, pueden también tener indicación de protonterapia y están siendo tratados en diferentes centros, frecuentemente en combinación con radioterapia de fotones.

Cánceres de cabeza y cuello, sobre todo de nasofaringe y de región naso-etmoidal y de senos paranasales, adenocarcinomas de próstata, en los que se pretende en este tumor alcanzar elevadas dosis protegiendo más eficazmente el recto y la vejiga urinaria, cánceres de pulmón no microcítico y carcinomas hepatocelulares, en estadios precoces e inoperables,

así como sarcomas retroperitoneales con resto tumoral tras cirugía, son otras localizaciones neoplásicas tributarias de protonterapia.

VI.- Experiencia clínica con iones

Las primeras experiencias en el mundo se realizaron, a la par que la de los protones, en el laboratorio Lawrence Berkeley de la Universidad de California. Los iones helio se aceleraron hasta energías de 230 MeV y con ellos se trataron fundamentalmente melanomas de coroides y condrosarcomas o cordomas de la base del cráneo, además de tumores de senos paranasales, nasofaringe, óseos y paraespinales, obteniéndose resultados superponibles a los de los protones.

Los iones neón se aceleraron en el Bevalac, también en Berkeley, hasta energías de 700 MeV. Su EBR se aproxima al valor 3. Con ellos se iniciaron estudios en fase II en 1979, valorándose los resultados en el año 89, en 239 pacientes, que fueron satisfactorios. Se han podido constatar buenos resultados en cánceres avanzados de glándulas salivares, de senos paranasales, sarcomas óseos, sarcomas de partes blandas, cánceres de próstata y cánceres del tracto biliar.

Aunque en 1993 se suspendieron las actividades clínicas en Berkeley, las experiencias prosiguen en otros centros, de entre los que destacamos el Centro Hospitalario dedicado a la Radioterapia con Iones construido en Chiba (Japón) y el GSI de Darmstadt (Alemania), que en breve será sustituido por el Centro de Heidelberg, cuyas informaciones serán cruciales en el desarrollo de esta nueva modalidad de radioterapia. Otros proyectos europeos se están desarrollando en Francia (Etoile en Lyon), Austria (Austron en Viena) e Italia (CNAO en Pavía).

La experiencia clínica con iones pesados es más reducida que la existente con protones. Castro en UCLA publicó los resultados obtenidos con iones neón en diferentes patologías a principios de los años 90, que se consideran satisfactorios (tabla 3). En una reciente reunión celebrada el pasado año en el CERN, H. Tsuji presentó la experiencia japonesa (HIMAC Chiba) con iones carbono, con resultados que podemos calificar de excelentes en el melanoma uveal, cáncer de próstata, cáncer hepatocelular precoz y cáncer de pulmón no microcítico (tablas 4 y 5). Se presentó así mismo la experiencia alemana (GSI, Darmstadt) en cordomas y condrosarcomas con resultados, como ocurre con los protones, también altamente satisfactorios (tabla 6)

TUMOR	Supervivencia 5 años	Control local 5 años
Ca. glándula salivar avanzado	50%	52%
Ca. senos paranasales	69%	69%
Sa. partes blandas avanzado	42%	59% (4 años)
Sa. Óseo, resto macroscópico	45%	59%
Ca. próstata localmente avanzado	87%	85%
Ca. tracto biliar	28%	44%

Tabla 3.- RT con iones neón en diferentes variedades tumorales. Datos de Castro y cols., Lab. L. Berkeley. Univ. California.

CA. PRÓSTATA		CL 5 años	No recaída B.
20x3,3 o 16x3,6 (83-90 GyE)		100%	83,2%
	Bajo R Alto R		100% 80,5%
CA. HEPATOCELULAR		CL 3 años	
4 fr. 1 sem. (32-38,8 GyE)		90%	
MELANOMA UVEAL		CL 3 años	Retención ocular
		97,4%	91,1%

Tabla 4.- RT con iones carbono. Experiencia japonesa (HIMAC, Chiba). H. Tsuji.

CA. PULMÓN NO MICRO.	CL 3 años		CL 3 años
18 fr. 6 sem. (59-95 GyE)	64%	(>86GyE)	90%
9 fr. 3 sem. (68-79 GyE)	84%	(>72GyE)	95%
	CL2 años		CL 2 años
1 fr. (28-36 GyE)	81,8% (T1)		57,1% (T2)
SA. ÓSEO Y PB	CL 3 años		
16 fr.	88%		
CA. CERVIX III	CL 3 años		
16 fr.	58%		

Tabla 5.- RT con iones carbono. Experiencia japonesa (HIMAC, Chiba). H. Tsuji.

TUMOR	CL 4 años	SUPERV. 4 años
CORDOMAS	74%	91%
CONDROSARCOMAS	90%	98,2%

Tabla 6.- RT con iones carbono. Experiencia alemana (GSI Darmstadt). D. Schulz-Ertner

Para concluir el apartado de las indicaciones de la hadronterapia debe decirse que no se dispone todavía de ensayos prospectivos de distribución aleatoria que permitan poner de manifiesto un nivel de prueba o evidencia grado I, o incluso grado II, para los protones o iones frente a las técnicas conformadas de fotones; aunque ello no quiera decir que los hadrones no conduzcan a mejores resultados en determinados tumores, sobre todo en aquellos citados de indicación preferente. De ahí la necesidad de promover ensayos fase II y III, bien diseñados, que atiendan tanto al control local del tumor como a la morbilidad terapéutica, comparativos entre las mejores técnicas de RT fotónica conformada y la hadronterapia.

Bibliografia:

1. DI PIETRO C, PIRO S, RAGUSA M et al. Cellular and molecular effects of protons: Apoptosis induction and potential implications for cancer therapy. *Apoptosis* 11:57-66, 2006.
2. GRAFFMAN S, BRAHME A et al. Proton Radiotherapy with the Uppsala cyclotron. Experience and plans. *Strahlentherapie* 161(12): 764-770, 1985.
3. SUIT HD, GOTEIN M et al. Increased efficacy of radiation therapy by use of proton beam. *Strahlenther. Onkol.* 166:40-44, 1990.
4. TSUNEMOTO H, MORITA S et al. Proton Therapy in Japan. *Radiat Res* 8 (suppl): 235-43, 1985.
5. NOËL G, FEVRET L, et al. Treatment with charged particles beams: hadrontherapy part I: physical basis and clinical experience of treatment with protons. *Cancer Radiother.* 7:321-339, 2003
6. CONDE AJ, FEUVRET L, NOEL G et al. La protonterapia ; indicaciones y perspectivas. *Rev Oncol* 6: 403-414, 2004.
7. SCHULZ-ERTNER D, JÄKEL O and SCHLEGEL W. Radiation Therapy with charged particles. *Semin Radiat Oncol* 16:249-259, 2006.
8. SCHULZ-ERTNER D, and TSUJII H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol* 25:953-64, 2007
9. BRADA M, PIJLS-JOHANNESMA M and DE RUYSSCHER D. Proton therapy in clinical practice: Current clinical evidence. *J Clin Oncol* 25:965-970, 2007.
10. SPIRO IJ et al. Proton Beam Radiation Therapy. Chapter 65 of Principles and Practice of Oncology. DE VITA VT et al. 6th. Edition (ISBN:0-7817,2229-2), PG.3229-34.
11. GRAGOUDAS E, LI W, GOITEIN M et al. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophtalmol* 120: 1665-71, 2002.
12. EGGER E, SCHALENBOURG A, ZOGRAFOS L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 51:138-147, 2001.
13. DENDALE R, LUMBROSO L, NOEL G et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie Institut-Orsay proton therapy center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65:780-7, 2006.
14. COURDI A, CAUJOLLE JP, GRANGE JD, et al. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:5-11, 1999.
15. HOCHT S, BECHRAKIS NE, NAUSNER M et al. Proton therapy of uveal melanomas in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute. *Strahlenther Onkol* 180:419-24, 2004.
16. DAMATO B, KACPEREK A, CHOPRA M et al. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: The Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 62:1405-11, 2005.
17. MUNZENRIDER JE, LIEBSCH NJ. Proton therapy for tumors of the skull base (review). *Strahlentherapie und Onkologie* 175(suppl 2):57, 1999.
18. HUG EB, LOREDO LN, SLATER JD, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 91:432, 1999.
19. HUG EB, FITZEK MM, LIEBSCH NJ et al. Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial eskeleton: results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.* 31:467-76, 1995.
20. MIRALBELL R, LOMAX A, CELLA L et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:824-829, 2002.
21. HUG EB, SWEENEY RA, NURRE PM et al. . Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.* 52:1017-1024, 2002.

Reducción de riesgo de cáncer de mama: Nuevos avances, nuevas preguntas

*Antonio Cano Sánchez**

Académico Correspondiente R. Acad. Med. Comunitat Valenciana

Introducción

La medicina actual está cambiando su orientación, pues junto a la curación de la enfermedad, está desplazando su atención hacia la reducción del riesgo frente a la misma. De hecho, esta segunda estrategia parece particularmente eficaz en las patologías crónicas que más claramente determinan mortalidad y morbilidad, como son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Lógicamente, esta opción sólo resulta factible si se acompaña de un buen conocimiento de los factores de riesgo y si se dispone de armas eficaces para modificarlos.

La información sobre los niveles de riesgo a nivel individual ha crecido espectacularmente, como resultado de una mayor disponibilidad de estudios epidemiológicos de calidad, con un alto número de participantes y un diseño correcto. Por otro lado, la genética está creciendo de tal forma que ya comienza a ser una realidad el conocimiento del perfil de susceptibilidad de un individuo frente a ciertas enfermedades. Ésta es la base del actual concepto de medicina predictiva y personalizada, que tanta atención está recibiendo en nuestros días.

La posibilidad de detectar a los susceptibles lleva al planteamiento de estrategias de reducción del riesgo que, dado el carácter crónico de las principales patologías, requieren una actuación en edad temprana, cuando tienen lugar los primeros pasos de la fase latente de la enfermedad. Probablemente el intervalo entre los 45 y los 60 años de edad define la ventana de mayor oportunidad.

A nivel de la mujer, la situación no es distinta, si bien es preciso un proceso de adaptación especial, pues es incontestable que las mujeres presentan un perfil especial de género frente a las principales enfermedades. La ventana de oportunidad para conseguir implementar estrategias de éxito coincide con la edad climatérica, y esto es particularmente pertinente, pues es un período en el que la mujer vive cambios hormonales cuya trascendencia va mucho más allá del fenómeno reproductor. Es bien sabido que las hormonas sexuales, particularmente los estrógenos, actúan como agentes con influencia sistémica, pues hay receptores específicos en órganos y sistemas tan importantes como el cardiovascular, los huesos, el cerebro o la mama.

En base a estas consideraciones, es obvio que el climaterio femenino se define como un período excelente para desarrollar actuaciones que reduzcan riesgo frente a la enfermedad. El campo del cáncer de mama define un área destacada por una serie de razones a las que las mujeres son particularmente sensibles.

Impacto del cáncer de mama

Aunque como causa de mortalidad las cifras del cáncer de mama quedan relativamente alejadas de la carga que suponen las enfermedades cardiovasculares, un aspecto llamativo deriva de su alta prevalencia en mujeres de edad relativamente temprana. El número de años de vida perdidos, al comparar con la expectativa de vida, es llamativamente más alto

en el caso del cáncer mamario. Así, según datos del Proyecto El Álamo, un estudio que ha valorado a 4532 pacientes con cáncer de mama procedentes de 32 hospitales y 19 provincias españolas, casi un 50% de los casos se diagnostican en mujeres con edades comprendidas entre 41 y 60 años (Martin M et al. 2004). La edad media en que se realizó el diagnóstico fue 56.7 años. En otra perspectiva, datos norteamericanos muestran que a los 40 ó los 50 años, el cáncer de mama es responsable por sí solo del 10% de las muertes en los próximos 10 años.

Por lo tanto, la alarma social generada por esta enfermedad parece justificada. Frente a ella, se han hecho progresos continuos en el campo de las estrategias tradicionales, basadas en el diagnóstico temprano y en posibilidades siempre mejores de tratamiento. No cabe duda, sin embargo, de que la reducción de riesgo, si es eficaz, es la mejor de las opciones.

Evaluación de riesgo frente a cáncer de mama

No todas las mujeres tienen el mismo riesgo frente al cáncer de mama. Esto es una realidad conocida desde hace años a partir de estudios clínicos, pero los avances en el conocimiento de los mecanismos implicados en la susceptibilidad frente a la enfermedad han permitido estratificar a la población en grupos distintos. Tres categorías pueden distinguirse de una forma clara.

En la primera de ellas se encontrarían las mujeres que presentan mutaciones para genes que, por su alta penetrancia y su peso en la vulnerabilidad ante la enfermedad, condicionan un riesgo vital alto. Definen el grupo conocido como de cáncer genético. Constituyen un grupo pequeño, responsable de no más del 5% del total de cánceres mamaros, pero que suponen un riesgo vital que, según algunas apreciaciones, puede llegar al 80%. Los genes mejor conocidos, aunque no los únicos con responsabilidad, son los BRCA1 y 2. Junto al cáncer de mama, incrementan riesgo para cáncer de ovario, así como para otros tipos de tumores.

El segundo grupo viene representado por mujeres que presentan peso familiar, es decir, mujeres que han tenido uno o más familiares en primer grado con cáncer de mama, pero que no reúnen criterios de suficiente magnitud como para ser clasificadas en el grupo anterior. Son más numerosas, y pueden agrupar aproximadamente al 15% de los cánceres diagnosticados. Evidentemente, no es lo mismo tener un pariente en primer grado afectado que tener dos, o tener más. Por ese motivo, para este grupo de mujeres se ha construido un modelo de predicción. Se trata de un sistema desarrollado a partir de la base de datos *Cancer and Steroid Hormone Study* (CASH), un estudio poblacional caso-control desarrollado por los *Centers for Disease Control* americanos. A partir de 4730 casos de cáncer mamario de mujeres de 20-54 años, se obtuvo información por medio de encuestas sobre cánceres de mama u ovario en madres o hermanas (Claus et al., 1996). Esta información puede usarse para estimar riesgo en una paciente concreta.

Finalmente, el grupo restante está representado por las mujeres de riesgo estándar, que acumulan la inmensa mayoría de todos los cánceres detectados. Con todo, tampoco estas mujeres definen un grupo uniforme y, en función de una serie de factores bien contrastados, se ha construido un modelo de predicción denominado de Gail (Gail et al., 1989). Usando información retrospectiva a partir de los registros de cribado poblacional con mamografía anual (*Breast Cancer Detection Demonstration Project*) los autores utilizaron factores de riesgo conocidos en aquel momento (Tabla 1) para construir un modelo de predicción. Los datos fueron acoplados con las tasas de incidencia de cáncer obtenidos del

programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer norteamericano a fin de obtener una estimación del riesgo de cáncer en los 5 años siguientes. De acuerdo al resultado obtenido con el índice se establece si una mujer es o no de alto riesgo, habiéndose consensuado que valores iguales o superiores a 1.66 en los próximos 5 años son considerados de riesgo alto.

Tabla 1. Factores incluidos en la primera versión del modelo Gail (Gail et al., 1989).-

Factores incluidos
Edad actual
Edad menarquia
Edad primer parto
Número parientes primer grado con cáncer de mama
Número de biopsias mamarias previas

Aunque desarrollado sobre población de mujeres norteamericanas, es el mejor disponible por cuanto no hay una alternativa en población española. La ventaja del índice de Gail es que da estimación de riesgo absoluto con una proyección de años que puede fijarse por el evaluador, aunque su potencia se reduce a medida que la proyección se hace más larga. Este índice, no obstante, ha sido criticado pues su exactitud predictiva a nivel individual nunca ha sido satisfactoria. Es por tanto útil en estudios de grandes números, por ejemplo ensayos clínicos, pero insuficiente para la práctica con pacientes. En un intento de mejorar su eficacia fue modificado en años posteriores para introducir la variable raza y la hiperplasia atípica (Gail y Costantino, 2001). Sin embargo, las limitaciones no se han modificado sustancialmente, y así se ha demostrado en la aplicación a nuestro país (Pastor Climente et al., 2005). Igualmente, otro factor a considerar es que sólo incluye variables no modificables, dejando en tal sentido poco margen para actuar sobre los factores de riesgo.

Estrategias para reducir riesgo

Como resultado de lo expuesto hasta aquí, se ha desarrollado un extenso cuerpo de doctrina que persigue la reducción de riesgo frente al cáncer de mama. Las opciones quedan reflejadas en la Tabla 2, donde se presentan distintas posibilidades de intervención o límites para inicio de exploraciones que corresponderían a mujeres de alto riesgo.

La opción de la quimioprevención es extensible a mujeres de menor riesgo, e incluye situaciones variadas, tales como los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs en terminología internacional, del inglés *Selective Estrogen Receptor Modulators*) e inhibidores de la aromataasa, ambos para el cáncer de mama, pero también los anticonceptivos hormonales orales para el cáncer de ovario.

Tabla 2. Estrategias propuestas para reducir riesgo frente a cáncer de mama.

Cirugía profiláctica

Mastectomía Doble ooforectomía
Vigilancia intensiva Autoexamen mensual desde los 21 años Examen clínico anual o semianual desde los 25-35 Mamografía anual desde 25-35 Screening cáncer ovario anual o semianual con ecografía o CA-125 desde 25-35 RNM
Quimiopreención Moduladores selectivos de receptores estrogénicos Inhibidores de la aromatasa Anticoncepción hormonal oral

Cirugía profiláctica

La cirugía profiláctica ha sido criticada en los años pasados por su supuesta ineficacia, así como por su radicalidad. Sin embargo, los datos provenientes de las clínicas especializadas en cáncer familiar han confirmado que resulta una opción con un alto índice de eficacia (Meijers-Heijboer et al. 2001). Por otro lado, las modernas técnicas de reconstrucción mamaria han mitigado enormemente los efectos no deseados en cuanto a repercusión psicológica de una técnica que supone la desaparición de un órgano esencial para la autoestima de la mujer.

Quimiopreención

Las estrategias de reducción de riesgo con fármacos parten siempre de la dependencia estrogénica que han manifestado el inicio y la progresión de muchos cánceres de mama. Dos tipos de fármacos han sido propuestos a lo largo de los últimos años, los SERMs y los inhibidores de la aromatasa.

La eficacia de los SERMs está apoyada por una base muy sólida de datos clínicos. La racionalidad sobre su uso está fundamentada en el gran atractivo que estos fármacos tienen desde el punto de vista de su acción molecular sobre el receptor estrogénico (RE). Sin que proceda detenernos más en este artículo (ver por ejemplo para revisión Cano y Hermenegildo, 2000), la gran ventaja que ofertan los SERMs deriva de su versatilidad. En efecto, se trata de fármacos que pueden actuar como agonistas del RE en unos tejidos y como antagonistas en otros. Esta propiedad lleva a imaginar un escenario en el que junto a la reducción del riesgo frente al cáncer de mama (efecto antagonista) podamos conseguir protección frente a osteoporosis (efecto agonista en hueso) o sobre enfermedades cardiovasculares (efecto agonista en la pared arterial).

El primer paso consistente sobre uso de SERMs en la reducción de riesgo procede de un estudio con tamoxifeno. Empleado durante años en el tratamiento del cáncer de mama, un grupo de investigadores norteamericanos encontró que la incidencia de cáncer mamario contralateral se reducía significativamente en las mujeres que habían recibido tamoxifeno como parte del tratamiento de cánceres establecidos. Este hallazgo llevó a preparar un

ensayo clínico, el Breast Cancer Prevention Trial P-1 (BCPT P-1) con mujeres de alto riesgo, que fueron aleatorizadas frente a placebo o tamoxifeno durante 5 años (Fisher et al., 1998). Las mujeres tratadas con tamoxifeno experimentaron una reducción de riesgo que, en su globalidad, se acercaba a la mitad, pero que era de más entidad si se consideraba sólo a los tumores con RE positivos. El éxito del tamoxifeno fue evidente tan pronto que el ensayo fue suspendido antes del momento programado, porque se consideró no ético prolongarlo cuando ya la eficacia del fármaco había sido demostrada. La única dificultad con tamoxifeno derivaba de su perfil agonista en el útero, donde aumentaba el riesgo de cáncer endometrial. En cualquier caso, este ensayo supuso un paso de gigante por cuanto confirmó que el riesgo frente al cáncer de mama podía reducirse por medio de fármacos con perfil antiestrogénico en la mama.

El BCPT no fue el único ensayo desarrollado con tamoxifeno, y de hecho, otros ensayos posteriores como el IBIS, (Cuzick et al., 2002) subrayaron aún más los posibles riesgos asociados al uso del fármaco, lo que ha limitado su uso masivo en la quimiopprofilaxis. Por tanto, una gran enseñanza de la experiencia con tamoxifeno fue que, para que la quimiopreención se extienda masivamente a toda la población, hay que confirmar la seguridad, y no solamente la eficacia. Por consiguiente, surgió la necesidad de encontrar nuevos fármacos con un perfil más seguro, así como conseguir cifras fiables de reducción de mortalidad a largo plazo.

Raloxifeno en quimiopprofilaxis

El siguiente avance fue resultado de una observación casual. La consolidación del concepto SERM llevó a buscar fármacos que mimetizaran la acción protectora de los estrógenos frente a la osteoporosis postmenopáusica sin sufrir los efectos no deseados de los estrógenos en territorios como la mama o el árbol venoso. Fruto de ello fue el uso de raloxifeno, un derivado benzotiofeno con efectos agonistas sobre el hueso en modelos experimentales, en un ensayo clínico con mujeres osteoporóticas (estudio *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*, MORE) (Ettinger et al., 1999). Junto a la eficacia demostrada en la protección frente a fracturas vertebrales, se detectó una reducción de riesgo frente a cáncer de mama, con una magnitud similar a la encontrada para tamoxifeno. Como en tamoxifeno, el efecto se redujo fundamentalmente a los cánceres que expresaban RE. La gran ventaja del raloxifeno derivaba de su perfil neutro a nivel del útero, junto a la eficacia ya comentada en la prevención y tratamiento de una enfermedad tan prevalente como la osteoporosis. De hecho los resultados del estudio MORE animaron a continuar la monitorización de las pacientes que aceptaron otros 4 años de seguimiento. De esta forma se respondía con más solidez a otra cuestión no resuelta en el ensayo BCPT: la posibilidad de que la reducción en la detección supusiese sólo un sesgo de diagnóstico. En otras palabras, el fármaco podría limitar el crecimiento local del tumor, y por tanto su detección clínica, pero podría ser ineficaz en su capacidad metastatizante, de suerte que la paciente acabaría muriendo por el cáncer a la misma edad, si bien con un diagnóstico más tardío. Los ocho años del nuevo estudio, denominado CORE [*Continuing Outcomes Relevant to Evista* (Martino et al., 2004)] parecían un margen suficiente para desterrar esta sospecha, y de hecho ése fue el resultado, que confirmó las evidencias del MORE.

En este estado de cosas, el Instituto Nacional del Cáncer norteamericano diseñó un estudio comparativo, *head-to-head*, entre tamoxifeno y raloxifeno. Se incluyó a 19.747 mujeres con riesgo elevado para cáncer de mama (riesgo medio de 4.035 en los siguientes 5 años según estimación del índice de Gail) en casi 200 centros de Estados Unidos, Puerto Rico y Canadá. De acuerdo con evidencias previas, tamoxifeno y raloxifeno fueron

igualmente eficaces en la reducción de riesgo, con pequeñas diferencias y un perfil de efectos adversos ligeramente mejor para el raloxifeno (Vogel et al., 2006).

Inhibidores de aromatasa y quimiopprofilaxis

Los inhibidores de aromatasa han irrumpido con fuerza en el tratamiento del cáncer de mama, como consecuencia de su radicalidad como reductores de la oferta estrogénica. De hecho, hay abundante literatura mostrando mayor eficacia que tamoxifeno en tratamiento adyuvante o neoadyuvante y, en consecuencia, los protocolos han ido sustituyendo al tamoxifeno por estos fármacos de manera casi universal. La cuestión siguiente ha sido, por tanto, si también podrían sustituir a los SERMs en quimiopreención.

Como consecuencia de ello se ha iniciado un primer ensayo, el IBIS-II, con dos brazos. El primero pretende incluir a 6000 mujeres de alto riesgo en las que se compara la eficacia de anastrozol, un inhibidor de la aromatasa, frente a placebo. El segundo pretende incluir a 4000 mujeres con antecedentes de carcinoma in situ, que están siendo aleatorizadas para tamoxifeno o anastrozol (Cuzick et al., 2003).

El otro intento, denominado MAP-3, está aún en sus fases iniciales. Viene representado por una iniciativa canadiense, (Richardson et al., 2007), que utiliza exemestano, un inhibidor de aromatasa de tercera generación capaz de reducir la acción de la enzima en más de 95%.

Conclusión

La reducción de riesgo frente al cáncer de mama es una realidad en la actualidad. Las opciones pasan por la cirugía profiláctica y, de impacto en población más amplia, la quimiopprofilaxis. Es crucial que los fármacos utilizados garanticen la seguridad, pues aunque se trate de mujeres de riesgo superior a la media poblacional, no podemos generar un perjuicio en un campo con la excusa de un beneficio en otro. Los inhibidores de la aromatasa son una opción potente, aún por despejar en cuanto a reducción de riesgo, pero la realidad es que los SERMs son muy atractivos a priori como consecuencia de su versatilidad. Estos fármacos *multitarget* permiten beneficios potenciales en campos distintos al propio de la quimiopreención. El caso del raloxifeno es paradigmático por sus beneficios en cuanto a osteoporosis, aunque aún se acompaña de incremento de riesgo frente a trombosis venosa y no quita los sofocos de la mujer climatérica. En apoyo de su utilidad, la *Food and Drug Administration* norteamericana lo ha aprobado con esta indicación en Octubre de 2007. No obstante, precisamos todavía de SERMs con un mejor perfil, más potentes si cabe como agentes reductores de riesgo neoplásico, con menos efectos no deseados, y con beneficios añadidos en territorios como el hueso o el árbol arterial.

Bibliografía

1. Martin M, Llombart-Cussac A, Lluch A, Alba E, Munarriz B, Tusquets I, et al. Epidemiological study of the GEICAM group about breast cancer in Spain (1990-1993): El Alamo project. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122:12-7.
2. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*. 1996; 77:2318-24.

3. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81:1879-86.
4. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:334-5.
5. Pastor Climente IP, Morales Suarez-Varela MM, Llopis Gonzalez A, Magraner Gil JF. Application of the Gail method of calculating risk in the population of Valencia. *Clin Transl Oncol.* 2005; 7:336-43.
6. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001; 345:159-64
7. Cano A, Hermenegildo C. Modulation of the oestrogen receptor: a process with distinct susceptible steps. *Hum Reprod Update.* 2000; 6:207-11.
8. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90:1371-88.
9. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, et al.; IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet.* 2002; 360: 817-24.
10. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999; 282:637-45.
11. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006; 295:2727-41.
12. Cuzick J. Aromatase inhibitors in prevention--data from the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial and the design of IBIS-II (the second International Breast Cancer Intervention Study). *Recent Results Cancer Res.* 2003; 163:96-103.
13. Richardson H, Johnston D, Pater J, Goss P. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 trial: an international breast cancer prevention trial. *Curr Oncol.* 2007; 14:89-96.