

ACTIVIDAD EN EL CAMPO DE LA MEDICINA Y CIRUGÍA

Formación médico-quirúrgica: Departamentos de Cirugía y de Medicina del Hospital Provincial de Madrid (hoy Gregorio Marañón); Centro médico-quirúrgico de Patología torácica de la Universidad de Cardiff, Sully, Gales, RU, y Departamento de Cirugía general y torácica del Hospital de la Universidad de Wayne-Míchigan, EE UU. Formación investigadora: Departamento de Bioquímica y Biología molecular de la Facultad de Ciencias químicas y biológicas de la Universidad Complutense; Departamento de y de Virología del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa del CSIC; Departamento de Microscopía electrónica del Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias del Ministerio de Sanidad, Majadahonda, Madrid; Departamento de Patología del *M D Anderson Cancer Center* de la Universidad de Texas, en Houston, EE UU. Tras un primer periodo de actividad clínica, inicié una labor investigadora pareja, aunque siempre orientada hacia la enfermedad y al paciente y dirigida, fundamentalmente, hacia tres temas: bases fisiopatológicas de la enfermedad, asistencia mecánica circulatoria e imagen médica. La faceta docente acompañó a la clínica y a la investigación desde el principio: Profesor ayudante de clases prácticas, Profesor agregado, Profesor encargado de curso, Profesor asociado y Catedrático de Universidad.

1. Bioquímica: fosfolípidos.

La formación en investigación en bioquímica se realizó en el Departamento de Bioquímica y Biología molecular de las Facultades de C.C. Químicas y Biológicas de la Universidad Complutense, bajo la dirección del Prof. Ángel Martín Municio, Jefe del Departamento. Tras el entrenamiento en las técnicas y aparataje específicos fui asignado al grupo cuyo trabajo se enfocaba en el estudio de fosfolípidos. Fruto de aquello surgió el interés por el abordaje interdisciplinar de problemas fisiopatológicos, en especial los estados de shock y, por la oportunidad, el síndrome tóxico por aceite desnaturalizado.

2. Bases fisiopatológicas de la enfermedad.

Fue el tema inicial de interés y que ha servido de hilo conductor de toda mi actividad. Base de la Tesis doctoral y centrado en las situaciones de *shock*; un cuadro clínico grave que, en su variante séptica o inflamatoria se acompaña de una mortalidad superior al 50 %. Los trabajos publicados durante la segunda mitad de la década de 1970 y la primera mitad de la de 1980, aportaron datos que ayudaron a delimitar y comprender el cuadro como dos entidades nosológicas diferenciadas (*shock* hipovolémico y *shock* séptico o inflamatorio, luego denominado Síndrome de Respuesta inflamatoria sistémica o SIRS – *Systemic inflammatory response syndrome*) y abrieron nuevas estrategias terapéuticas: administración farmacológica de corticoides (hormonas producidas en condiciones normales y cuya síntesis incrementa en situaciones patológicas) a los pacientes de alto riesgo. Si bien la cuantía de las dosis ha sido revisada, la administración de corticoides en los estados de *shock* inflamatorio está vigente y plenamente admitida.

Manteniendo la inflamación —respuesta del organismo a la agresión— como eje de la actividad investigadora, a partir de los primeros años de la década de los noventa, el interés de la investigación se centro en el estudio de los mecanismos que el organismo utiliza como sensores de primera fila —leucocitos— de las diversas agresiones que sufre cotidianamente, así como los sistemas de respuesta —proteínas de estrés (HSPs: *Heat shock proteins*)— que permiten un diagnóstico precoz de la lesión. Los efectos colaterales de la hipertermia y de la oncorradioterapia, la enfermedad cardiovascular, en especial la pared vascular arterial y la hipertensión, han sido los procesos estudiados. Tema de importancia especial es la clasificación genética de los individuos, de acuerdo con condicionantes génicos específicos —epidemiología molecular— a efectos de predecir su resistencia o su predisposición a sufrir diferentes patologías frecuentes, como el catarro común o aterosclerosis.

3. Asistencia mecánica circulatoria.

La tercera línea de investigación abordada desde la perspectiva quirúrgica, tuvo como antecedentes diversos experimentos sobre órganos aislados y que, más tarde, fueron retomados. Se inició aquella en 1982 y como apoyo al Servicio de Cirugía cardíaca del Hospital: la incorporación a la clínica de dispositivos de asistencia circulatoria. Tuvo como objetivo el diseño y desarrollo de un prototipo de consola de control para un ventrículo artificial comercial. Ante los favorables resultados conseguidos y la dificultad de acceso en nuestro medio a tal tecnología, se amplió la línea de investigación hacia el diseño y desarrollo de un ventrículo cardíaco artificial propio y de sus sistemas mecánico de impulsión y electrónico de control. Tras la alianza con una empresa (*Biomed S A*) y la colaboración extramural en el ámbito de la mecánica de fluidos (Dept. Física fundamental, UNED) y de los materiales biomédicos (Inst. Materiales plásticos, CSIC), se abordó la construcción de un sistema electro-mecánico completo de asistencia circulatoria. El «Proyecto BCM (Biomed-Comunidad de Madrid)» incorporó un nuevo concepto —«falsa aurícula»—, no utilizado hasta entonces en dispositivos de esta clase y que, básicamente, consiste en la incorporación de una cámara de *compliance* en la cánula de entrada al ventrículo; ello facilita el llenado del mismo y disminuye la hemólisis, principal factor limitante de la circulación artificial.

Tras superar las exigencias —el grupo asumió las condiciones de la FDA (*Food & Drug Administration*) de los EE UU, al no existir normativa española ni europea homologadas— en el banco de pruebas y tras más de cien experiencias con ovejas, agudas y crónicas, se solicitó autorización al Ministerio de Sanidad para el ensayo clínico. Tal ensayo consistió en diez implantaciones en humanos. La primera intervención en un paciente se llevó a cabo el día uno de julio de 1989, finalizando el ensayo clínico en diciembre de 1991 con resultado favorable. A partir de ese momento y finalizada la fase de desarrollo, la empresa involucrada desde el comienzo en el proyecto se hizo cargo del proceso de fabricación industrial y la comercialización del dispositivo. La finalidad del ventrículo artificial —único o doble— es garantizar la función cardíaca durante periodos entre horas y un máximo de dos meses, en espera de acceder a un trasplante cardíaco. El laboratorio está dirigido por el Prof. Juan F. del Cañizo, Prof. Titular de medicina y cirugía experimental, Facultad de Medicina, Universidad Complutense

4. Imagen médica.

Sobre la base de los primeros trabajos de investigación quirúrgica clínica —angiografía del sistema venoso portal esplácnico mediante cateterismo de la vena umbilical, y derivación onfalo-safena externa— un tercer tema de trabajo se orienta fundamentalmente a la investigación sobre técnicas de imagen médica, tanto en lo que se refiere al desarrollo de nuevas tecnologías y métodos de procesamiento como a su aplicación práctica. La investigación, organizada en 1994, tiene un carácter marcadamente pluridisciplinar y multicéntrica, y facilita una fuerte conexión con la realidad clínica, lo que permite orientar la elección de temas de trabajo sobre la base de necesidades reales y derivadas de la asistencia a los pacientes. Se establecieron contratos de investigación con Philips®–IBM®: *Computer Vision in Radiology / COVIRA (Commission of the European Communities – Philips Medizin Systeme – IBM United Kingdom Laboratories Ltd – Università di Genova – Universität Hamburg – Hospital General Gregorio Marañón)*. Posteriormente se establecieron alianzas con SUINSA® (Madrid).

Varias son las áreas de interés. **a)** Imagen por resonancia magnética: se ha trabajado en definición técnica de nuevas secuencias de reconstrucción, en programas de simulación, en la validación clínica de los resultados y en el estudio del efecto biológico de la resonancia magnética (RM). También se ha abordado la RM funcional (fMRI), proponiendo un nuevo método de cálculo, así como la espectroscopia por RM, para la que se han desarrollado programas de análisis cuantitativo y nuevas técnicas de reconstrucción para imagen en paralelo. **b)** Integración de imagen multimodalidad: cada

vez es más frecuente que el estudio de un paciente incluya diferentes técnicas de imagen (“modalidades”) que ofrecen información complementaria. La posibilidad de combinar esta información resulta de gran interés, facilitando la interpretación conjunta morfológica y funcional y la cuantificación objetiva de los resultados. Dentro de esta línea se han desarrollado varias herramientas de análisis, que se vienen utilizando para el estudio de imágenes por RM y tomografía computarizada (TC) y nucleares (tomografía de emisión de positrones, PET). Estos trabajos han dado lugar, a la par de diversas publicaciones, a varios programas que se están utilizando en la clínica diaria, sobre todo en algunas áreas específicas: Radiología y Medicina nuclear (diagnóstico de imagen funcional), Neurocirugía (cirugía de la epilepsia y de trastornos funcionales), Radioterapia (planificación multimodalidad y radioterapia intraoperatoria) y Psiquiatría (en este caso se han utilizado técnica de fMRI de tensor de difusión a efecto de delimitar y cuantificar morfologías y su relación con funciones cognitivas de orden superior. **c)** Cuantificación de imágenes funcionales cardíacas mediante técnica Doppler de tejido (DTI) o utilizando contrastes intravasculares ecopotenciadores. Para su interpretación, estas imágenes requieren programas de análisis que obtengan datos cuantitativos de las mismas. En esta línea, en colaboración con el Servicio de Cardiología no invasiva, se han desarrollado varios algoritmos y herramientas informáticas que han dado lugar a contratos de transferencia tecnológica hacia el fabricante ACUSON® en los EE UU. Más recientemente se ha iniciado el análisis de imagen de cardiorresonancia magnética, colaborando en la puesta en marcha de esta tecnología en nuestro hospital y coordinando un grupo nacional para la realización de estudios de evaluación tecnológica de estas nuevas posibilidades. **d)** Telemedicina: Participación en varios proyectos europeos sobre Telemedicina. En 2002 desarrolló una estación para telerradiología denominada *Telra*, objeto de un contrato de transferencia de tecnología hacia la empresa SUINSA®. **e)** Imagen de alta resolución en animales de laboratorio: La investigación biomédica se plantea problemas cada vez más complejos acerca de los procesos bioquímicos que acontecen en los organismos vivos, siendo las técnicas de imagen médica una excelente herramienta para estudiar dichos procesos. Una de las más destacadas es la denominada imagen molecular, que tiene como mejor herramienta la PET. Esta técnica tomográfica es capaz de monitorizar acontecimientos bioquímicos a nivel molecular y en vivo, y se puede usar en múltiples aplicaciones, entre las que cabe destacar el desarrollo de nuevos medicamentos, el estudio de modelos de enfermedades humanas en animales o la caracterización de la expresión génica y cambios de fenotipo causados por manipulación genética (transgénicos y con noqueo génico). Se han desarrollado sistemas de imagen PET y de TC de alta resolución, transferidos a la industria (*Suinsa-General Electric*). Todo este trabajo en el campo de la imagen médica ha sido reconocido con el *Premio a la Innovación 2004* de la Unión de Empresarios de la Cámara de Comercio e Industria de Madrid. El laboratorio ha estado dirigido por el Prof. Manuel Desco, ahora Catedrático de Ingeniería biomédica y Jefe del Departamento de Ingenierías Biomédica y Aeroespacial, Universidad Carlos III, Madrid.

5. Modelos.

Resultado del manejo de animales de laboratorio (múridos, ovinos, suidos —en especial un cerdo enano isogénico para diferentes haplotipos del MHC— y primates) ha sido el estudio de sus características morfofuncionales que dio origen a varias publicaciones. También han sido objeto de estudio modelos mecánicos y simulaciones en computadora. En el último contexto se estableció un grupo de investigación sobre problemas complejos de toma de decisiones, en el que participan varias Universidades.

Nota.

En este apartado de publicaciones científicas se recogen una selección de trabajos de los cinco campos de interés apuntados.