

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Seminario sobre "TELEMEDICINA Y SALUD"
Madrid, 24 de marzo de 2003

LA MEDICINA QUE SE NOS ECHA ENCIMA

Pedro García Barreno
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Real Academia de Ciencias

Como el "hombre de hojalata" del *Mago de Oz*, miles de pacientes con enfermedades cardíacas, hígados enfermos o tejidos lesionados, necesitan – para seguir joviales y alegres - conseguir un órgano para reemplazar el suyo caduco. Acuciados por la escasez de órganos disponibles para trasplantar, bioingenieros, biólogos celulares y clínicos han unido sus habilidades para diseñar repuestos de cualquier parte del cuerpo humano. Un sueño que no es nuevo.

En el contexto médico, biónica se refiere al desarrollo de órganos artificiales: una prótesis ocular o una retina artificial; un pulmón o un riñón artificiales; etc. La biónica también se refiere a artilugios mecánicos que emulan el comportamiento de un organismo vivo: desde un miembro artificial controlado electromecánicamente a robots de diferentes tipos. En uno u otro sentido, la biónica tiene una rica y fascinante historia. En el desarrollo de las prótesis de brazos y de piernas, el progreso ha sido un proceso lento y gradual; por el contrario, en otros campos, como el trasplante de órganos, pasaron décadas desde los intentos iniciales hasta los logros modernos que garantizaron la rutina de tales procedimientos. Este progreso a ráfagas ha sido contingente, las más de las veces, del éxito en otras disciplinas en principio distantes; por ejemplo, la dependencia de los trasplantes respecto de la inmunología o del descubrimiento fortuito de fármacos antirrechazo.

Tal vez, en el contexto biónico, uno de los temas más conocidos es el del **corazón artificial**. Los trasplantes de corazón se contemplan como milagros por su impacto en la cuantía y calidad de vida; desafortunadamente, como los milagros, no se prodigan. Cada año, en los EE.UU., alrededor de 2000 pacientes con fracaso cardíaco terminal reciben un corazón ajeno. Y otros 400000 individuos desarrollan fracaso cardíaco cada año; de ellos, 30000 a 100000 son candidatos potenciales a un trasplante cardíaco. Los médicos –arropados por un consenso general- deben determinar, entre todos ellos, cuales son los candidatos para un trasplante. La edad, otras enfermedades concomitantes o determinados hábitos, son condicionantes desfavorables. Pero nadie quiere encontrarse en la incómoda posición de tener que decidir quién accede y quién no, a un trasplante. Así, los médicos, durante décadas, han desarrollado, de la

mano de ingenieros y otros especialistas, máquinas complejas – marcapasos y válvulas artificiales cardíacas, por ejemplo - que pueden salvar pacientes terminales. El objetivo final es desarrollar una máquina tan buena o incluso mejor que el corazón donado, evitando la necesidad de un trasplante. Como resultado del amplio eco en los medios de comunicación de la reintroducción del corazón artificial total en julio de 2001, el interés de la comunidad médica y de los ciudadanos en general ha reabierto la discusión sobre la utilización de los sistemas mecánicos de asistencia circulatoria en el tratamiento de las cardiopatías terminales.

El implante de un corazón artificial total es una intervención de alto riesgo que reemplaza la función cardíaca; una función que pasa a depender de la tecnología más sofisticada de las aplicadas hasta ahora en el ser humano. Un corazón artificial total debe latir, aproximadamente, entre 35 y 40 millones de veces por año, asegurando una eyección de sangre entre 5 y 6 litros por minuto. Los diseños actuales ofrecen una fiabilidad comparable a la supervivencia de los trasplantes cardíacos hoy día. Un corazón artificial total, como el implantado hace poco más de un año, es una construcción de titanio y polímeros que utiliza un sistema electrohidráulico para cortacircuitar la sangre de las cámaras de eyección derecha e izquierda del corazón.

Pero un corazón artificial total presenta muchos retos de diseño. Con toda probabilidad el paciente morirá rápidamente si la máquina falla. El principal problema es la formación de coágulos sobre las válvulas de la prótesis como respuesta al contacto del material “extraño” con el que la sangre está constantemente en contacto, y facilitado por las condiciones hidrodinámicas del flujo sanguíneo provocadas por el perfil interno de la prótesis. También pueden surgir problemas pulmonares por falta de acoplamiento entre los flujos derecho e izquierdo de la prótesis. La infección es otra amenaza, y problemas de diseño hacen que los corazones artificiales totales no se adapten a los tórax de mujeres ni de niños. Las limitaciones inherentes de la tecnología de las prótesis cardíacas totales actuales hacen que sólo el 10% de los pacientes con cardiopatía terminal sean candidatos a tal estrategia terapéutica.

Frente a ello, la mayoría de los clínicos creen que el 90% de tales pacientes pueden beneficiarse de asistencia mecánica ventricular, que ayuda al ventrículo izquierdo, la localización preferente del daño cardíaco grave, en su función eyectora de sangre hacia el sistema arterial periférico. Durante el reposo ventricular que asegura la asistencia mecánica ventricular, el músculo cardíaco enfermo comienza su recuperación pudiendo conseguir la reparación y mejorar la función; ello elimina, en ocasiones, la necesidad de un trasplante posterior.

El diseño de los dispositivos de asistencia mecánica ventricular comenzó a principios de la pasada década de los 1960s, pero su progreso se aceleró significativamente en la década de los noventa. Hasta la fecha, miles de pacientes se han beneficiado, a veces durante varios años, de la asistencia mecánica ventricular. El sistema más utilizado es un motor que produce un flujo de

sangre pulsátil y al que se asigna una incidencia mínima de émbolos utilizando exclusivamente aspirina como anticoagulante. Más recientemente se han desarrollado bombas –más sencillas y baratas- que producen un flujo de sangre continuo no pulsátil, que no provoca pulso palpable ni presión sanguínea periférica medible. Todos los desarrollos – prototipos – están en fase de ensayo clínico.

El futuro incluye dos escenarios: la utilización de pequeñas bombas de sangre suspendida magnéticamente, completamente implantadas y alimentadas mediante fuentes de energía transcutáneas; y la combinación sinérgica de tales bombas con las nuevas terapias biológicas: terapia génica, como la transfección del gen de factor proangiogénico, que estimulará la formación de nuevos vasos en un territorio infartado; el trasplante de células madre musculares, que reemplazarán a las células perdidas tras un taponamiento de una arteria coronaria, o la administración de fármacos que estimulan una hipertrofia fisiológica del músculo cardíaco sano remanente asegurando una mayor fuerza contráctil. Una vez el miocardio reparado la bomba puede ser retirada.

La bomba cardíaca o las diferentes estrategias de sustitución impelen hacia el sistema circulatorio un fluido excepcional. La idea de usar **sustitutos de la sangre** en vez de esta para transfundir a pacientes no es nueva. Ya en el siglo XVII se sugirió que cerveza, vino e incluso opio podían utilizarse como sustitutos de la sangre. La era moderna de la transfusión de sangre inició su andadura de la mano de la del pasado siglo, en el año 1901, con el descubrimiento de los grupos –antígenos- sanguíneos. Una de las tareas principales de la sangre es captar oxígeno en los pulmones, transportarlo a través del cuerpo y liberarlo en los tejidos; allí debe captar el anhídrido carbónico producido en el metabolismo celular y vehicularlo hasta los pulmones donde será liberado. Todo ello es llevado a cabo por la hemoglobina, la proteína transportadora de gases contenida en los eritrocitos. Otros componentes celulares de la sangre con los leucocitos, involucrados en tareas de defensa, y las plaquetas de las que depende la coagulación de la sangre.

Aunque la transfusión de sangre humana donada es un procedimiento rutinario y seguro, existen varias razones para desarrollar sustitutos o sangre artificial. La sangre humana exige condiciones especiales de conservación; es fuente potencial de contaminación, y requiere tipaje o pruebas de compatibilidad previas. Existen dos tipos de sustitutos de la sangre actualmente en desarrollo: aquellos derivados de la hemoglobina y emulsiones de perfluorocarbonos; estos últimos inmersos en el afer de la ozonosfera.

Sin embargo, existe otra estrategia para abordar problemas del tipo del transporte de oxígeno a los tejidos y muchos otros. En abril de 1998 Neal Lane -entonces director de la Fundación Nacional para la Ciencia y luego asesor del Presidente de EE.UU. para Ciencia y Tecnología-

declaraba en una comparecencia ante el Congreso que “ ... si fuera preguntado por un área de la ciencia y de la ingeniería que revolucionará el mañana señalaría la ciencia y la ingeniería nanoescalares llamadas, simplemente **nanotecnología**. La idea general no es nueva – comentaba Neal Lane -; ha sido estudiada desde que Richard Feynman perfiló tal idea en una charla en 1959. Pero solo recientemente los científicos han sido capaces de objetivar la visión de Feynman creando nanoestructuras rudimentarias”.

Cincuenta años antes, Albert Einstein, como parte de su Tesis doctoral, calculó el tamaño de una molécula de azúcar a partir de los datos experimentales de la difusión de dicho compuesto en el agua; su trabajo demostró que la molécula medía, aproximadamente, un nanómetro de diámetro. Un nanómetro es la esencia de lo minúsculo. Un nanómetro es, también, la dimensión en la que opera una nueva rama de la tecnología. “Me gustaría abordar un campo en el que se ha hecho poco pero en el que, en principio, puede hacerse una enormidad – comentaba Feynman en su, ahora clásica, conferencia *There’s Plenty of Room at the Bottom*, dictada durante la reunión anual de la Sociedad Americana de Física de aquel año 1959 - ... Lo que quiero – comenzaba Feynman - es hablar sobre el problema de manipular y controlar la materia a una escala mínima. Cuando lo comento me responden hablando de miniaturización; de motores eléctricos del tamaño de una uña o de dispositivos con los que se puede escribir el Padre Nuestro en la cabeza de un alfiler. Pero mi idea no tiene que ver con esto, aunque representa el primer paso en la dirección de lo que quiero discutir: el asombroso y minúsculo mundo subyacente. En el año 2000 – comentaba Feynman hace cuarenta años -, cuando hagan balance de nuestro siglo, se sorprenderán de que no fuera hasta el año 1960 cuando alguien comenzó a moverse, seriamente, en tal dirección. ...”.

A Feynman le cautivó la biología: “Un sistema biológico puede ser algo mínimo. Los organismos unicelulares son criaturas autosuficientes de tamaño extraordinariamente pequeño: son activos, manufacturan diferentes componentes, se mueven, almacenan información y hacen toda clase de cosas maravillosas a una escala muy pequeña”. ¿Qué entienden los científicos por nanotecnología? En el lenguaje de la ciencia, el prefijo nano significa la milmillonésima parte de algo: de un metro, de un segundo. La nanociencia y la nanotecnología se refieren a un mundo de dimensiones nanométricas; entre uno y 200 nanómetros. Los jugadores en esta dimensión se distribuyen en un amplio abanico de estructuras, desde la molécula triatómica del agua a moléculas mucho mayores como la hemoglobina, formada por miles de átomos, o la gigantesca molécula de ADN con millones de ellos. La nanoescala es aquella en la que los sistemas biológicos construyen sus componentes estructurales cómo microtúbulos, microfilamentos o cromatina; ello sobre la base de una propiedad clave de las nanoestructuras biológicas: el reconocimiento molecular que permite el autoensamblaje y la replicación de estructuras.

“Hasta el momento - insistía Feynman – nos contentamos con extraer minerales de las minas, procesarlos y utilizarlos para hacer cosas a gran escala; siempre aceptamos la estructura atómica

que la naturaleza nos proporciona ... Apenas tengo dudas de que cuando seamos capaces de controlar la estructura de los materiales a escala atómica, podremos incrementar enormemente las propiedades de la materia y hacer cosas diferentes de las que ahora hacemos". Estas ideas fueron recogidas, elaboradas y resumidas en su sueño de "rehacer el mundo átomo a átomo" - y dadas a conocer al público en general por K. Eric Drexler - ahora conocido como Mr Nano – en el popular libro *Engines of Creation: The coming era of nanotechnology* publicado en 1986 y recibido con diversidad de opiniones.

Si descompusiéramos un cuerpo humano en sus ingredientes más básicos rellenaríamos unos pequeños tanques de oxígeno, de hidrógeno y de nitrógeno; recogeríamos unos discretos puñados de azufre, fósforo, hierro y magnesio, y obtendríamos trazas de poco más de otros veinte elementos. Valor total: no mucho. Desde el punto de vista de la nanoingeniería, la naturaleza transforma tan abundantes e inanes ingredientes en criaturas autogeneradoras, autorreparadoras y autoconscientes que caminan, ven, piensan e incluso sueñan. Valor total: incalculable. Los campos emergentes de la ciencia, la ingeniería y la tecnología nanoescalares (nanotecnología) – la capacidad para trabajar la materia al nivel molecular, átomo por átomo, para crear micro y macro estructuras con nuevas propiedades y funciones fundamentales – la nanotecnología comienza a vislumbrar un conocimiento y control sin precedentes de las propiedades de las piezas básicas que conforman los mundos natural y manufacturado. La revolución nanotecnológica se basa en la capacidad, recientemente desarrollada, de medir, manipular y organizar la materia en la dimensión de unos pocos nanómetros, inalcanzable hace unos pocos años. La nanoescala es el contexto espacial natural para las moléculas y sus interacciones.

"Nuestro presupuesto (año fiscal 2002) contempla una nueva Iniciativa Nacional Nanotecnológica dotada con más de 500 millones \$. Imaginen -reclamó el Presidente William J. Clinton, el 21 de enero de 2000- [Imaginen] las posibilidades: materiales diez veces más resistentes que el acero y cien veces más livianos, ... ubicar toda la información contenida en la Librería del Congreso en un dispositivo del tamaño de un terrón de azúcar, ... detectar tumores cancerosos cuando aún no son más que un par de células, mejorar la manufacturación industrial o el control medioambiental. La nanotecnología ha cautivado la imaginación de científicos, ingenieros y economistas; ello por la explosión de innovadores descubrimientos y por sus potenciales aplicaciones sociales. Hoy, la nanotecnología está en su infancia; algunos de nuestros objetivos –comentaba Clinton - nos llevarán no menos de veinte años; pero ello es, precisamente, lo que hace de esta Iniciativa una pieza clave en el Gobierno Federal".

El compromiso de la nanociencia con la medicina vislumbra varios desafíos. Uno de ellos es desarrollar capacidades que permitan manipular células o grupos celulares utilizando microobjetos fabricados que sean capaces de interactuar o reemplazar estructuras funcionales determinadas. El típico nanodispositivo médico – "nanodoc" - será un robot de escala micrométrica formado por

el ensamblaje de partes nanoescalares; componentes de 1-100 nm que formarán una micromáquina de 0.5-3 μm . Tres micras de diámetro son el tamaño máximo para un nanorrobot médico circulante debido a los requerimientos del gálipo capilar; los nanorrobots extravasculares tendrán unas dimensiones algo mayores, hasta 100 μm . Un tratamiento típico nanomédico consistirá en la inyección de unos pocos mililitros de una suspensión de nanorrobot micronizados en un líquido. La dosis típica será de 1-10 billones de nanorrobots, aunque en ocasiones sólo serán necesarias dosis de unos pocos a unos cuantos miles de millones. Los nanorrobots se dirigirán a las dianas elegidas mediante navegación activa o a través de balizas biológicas.

Los nanodocs más estudiados hasta la fecha son los respirocitos o mecanoeritrocitos artificiales, los plaquetocitos, "clotocitos" o mecanoplaquetas y las microvóboras o mecanofagocitos; ello, al margen de la nanotecnología del ADN. Un breve comentario sobre ella. Las futuras y posibles tecnologías de nanocomputación contemplan cuatro estrategias: mecánica, electrónica, cuántica y química. En términos generales, un ordenador químico es uno que procesa información mediante la formación y la ruptura de enlaces químicos, y que almacena estados lógicos o información en las estructuras – moléculas- resultantes. Una nanocomputadora química realizará tales operaciones selectivamente entre las moléculas presentes en un volumen de unos pocos nanolitros. Una variedad de nanocomputadora química es una bioquímica cuya "prueba de existencia" es su operatividad en los organismos vivos. En la actualidad hay tres enfoques para desarrollar ordenadores biológicos: el ordenador basado en ADN de Leonard Adleman, el ordenador diseñado por Robert Birge que opera con bacteriorrodopsina y la utilización de neuronas desarrollado por David Stenger y James Hickman. Este último afronta problemas de reconocimiento de formas, y la bacteriorrodopsina posibilita una memoria óptica de alta densidad y se postula que puede integrarse en un nanoordenador electrónico a efectos de construir una computadora híbrida de mayor capacidad que un ordenador meramente electrónico.

Leonard Adleman, del Departamento de Ciencias de la Computación y del Instituto de Medicina Molecular y Tecnología de la Universidad de California en Los Ángeles, describía "La computación molecular de soluciones a problemas combinatorios" que supuso un vuelco en las estrategias hasta entonces manejadas en el desarrollo de computadoras. Se utilizaron herramientas de la biología molecular para resolver un ejemplo del problema del camino hamiltoniano, demostrando la viabilidad de realizar operaciones matemáticas al nivel molecular. La simplicidad del método de Adleman, que tuvo a Myron Goodman como experto en biología molecular, es sorprendente en cuanto que resuelve un problema computacional de los denominados duros, de complejidad no polinomial. Frente a la utilización de las herramientas de la biotecnología, otra estrategia contempla el diseño nanomecánico sobre la base de las transiciones $B \rightarrow Z$ del ADN.

Los *respirocitos* son microtanques de gases que pueden transportar oxígeno y/o anhídrido carbónico, almacenados a una presión de 1000 atmósferas. Un respirocito puede aportar

doscientas veces más oxígeno por unidad de volumen que los eritrocitos naturales. La administración de una dosis de 5 ml de una suspensión acuosa 50% de respirocitos puede suplir la capacidad total transportadora de gases de los 5.5 l de sangre de un individuo adulto en condiciones de reposo. Y el reemplazamiento del 20% de los eritrocitos circulantes por respirocitos permitirá a un individuo en reposo permanecer sin respirar durante 4 h, o correr dando una bocanada de aire cada 15 min. Un *plaquetocito* es un microrrobot esférico de 2 μm de diámetro que contiene una red fibrosa – nanotubos de 2.5 nm - compactamente plegada que el nanocontenedor expone inmediatamente que reconoce un vaso dañado, siendo el tiempo de respuesta 100 a 1000 veces más rápido que la hemostasia natural. Los plaquetocitos, 10000 veces más efectivos que las plaquetas, tienen, como mayor peligro, el desencadenamiento de un cuadro de coagulación intravascular diseminada, para lo que están dotados de agentes anticoagulantes que liberarían en caso de detectar biomarcadores del proceso de coagulación patológica. Por su parte, las *microvíboras*, cuya función primaria es destruir patógenos microbiológicos, utilizan protocolos de fagocitosis y descarga. Una microvíbora es un micromecanismo esférico que, con un consumo de 200 pw, atrapa y destruye microbios mil veces más rápido que las defensas naturales ayudadas por antibióticos.

Solucionados los problemas de la sangre y su bombeo y distribución, la tercera escala de esta panorámica se sitúa en los órganos y tejidos: el punto de partida de la **medicina regenerativa**. Uno de los metabólicamente más complejos servirá de ejemplo. El hígado sano es capaz de autorregenerarse tras una agresión, pero una vez dañado por fibrosis o cirrosis – una cicatrización anómala causada por una serie de agresiones crónicas como el abuso de alcohol o las hepatitis virales - tal capacidad se pierde. El trasplante de hígado es un tratamiento de rutina en hepatopatías terminales; pero la escasez de hígados donados plantea problemas similares a los establecidos en el trasplante de corazón. Sistemas mecánicos de asistencia circulatoria y riñones artificiales, que ofrecen un compás de espera hasta el trasplante cardiaco o renal, tienen en el hígado bioartificial su contrapartida en el campo de la hepatología.

El hígado tiene asignadas una serie de funciones cruciales que son llevadas a cabo, principalmente, por los hepatocitos. Estas células sintetizan muchas proteínas – factores de coagulación, por ejemplo -; producen bilis, y regulan el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y grasas. Los hepatocitos destoxifican el amonio producido en el metabolismo del nitrógeno, y degradan alcohol y otras drogas y fármacos; además, las células de Kupffer – una población celular hepática relevante - forman parte del sistema inmunológico. El problema es decidir cuáles son las funciones hepáticas que deben llevarse a cabo por un biorreactor hepático artificial. La función biosintética puede que sea, tal vez, la menos importante. El principal reto para el biorreactor hepático del futuro es cómo mantener hepatocitos funcionales viables fuera del organismo; quizás, la ciencia de biomateriales proporcione andamiajes que induzcan a los

hepatocitos a retener su polarización epitelial, o la ingeniería tisular, mediante el cocultivo celular, consiga la organización tridimensional esencial para el correcto funcionamiento del órgano.

La capacidad regenerativa permanece en el cuerpo humano a través de toda la vida. Por ejemplo, la sangre y la piel están en renovación constante; por el contrario, el hígado, los huesos, el músculo o los vasos, retienen una limitada capacidad de autorreparación. En cualquier caso, tras la agresión severa traumática o por enfermedad, el poder de regeneración de los tejidos adultos no es suficiente para reparar completamente el daño sufrido. En algunos casos, el tejido cicatrizado (cirrosis hepática, infarto del miocardio) es incapaz de garantizar la función del órgano afectado: el tejido cicatrizal no es funcionalmente activo, pues está compuesto, principalmente, por fibroblastos y fibras de colágeno. Cuando los órganos o los tejidos están irreparablemente dañados pueden remplazarse con un dispositivo artificial o mediante un órgano donado. Sin embargo, a pesar de los avances conseguidos, los órganos artificiales y bioartificiales solo ofrecen una solución temporal – ya quedó antes señalado -, hasta que se disponga de un donante; por su parte, la donación de órganos descende o, en el mejor de los casos, permanece estable. Miles de pacientes esperan “su” donante.

Una posible solución, muy debatida, es el xenotrasplante (transferencia de células, tejidos u órganos completos, de una especie a otra); sin embargo, está siendo cuestionado sobre la base del posible riesgo de infección cruzada entre las especies donante y receptora. Los primates son la especie xenodonante ideal, pero su utilización no es práctica. El cerdo, cuya fisiología es similar a la humana, aparece como una alternativa viable. La combinación de ingeniería genética y clonaje vislumbra el desarrollo de cerdos genéticamente modificados como potenciales donantes de alo-órganos para los humanos, evitando el rechazo agudo e hiperagudo las más de las veces de los xeno-órganos discordantes. Sin embargo, la posibilidad de transmisión de virus, en particular retrovirus porcinos que son intrínsecos al genoma porcino, ha puesto en cuarentena el proyecto.

William Haseltine acuñó el término “medicina regenerativa” para referirse a diversas estrategias para reparar o reemplazar tejidos enfermos o lesionados. Haseltine creyó que la medicina regenerativa se implantará en cuatro fases. La primera estimula o copia los mecanismos de reparación del propio organismo, imitando las acciones de los factores de crecimiento. La segunda implantará tejidos y órganos crecidos en el laboratorio una vez identificados todos y cada uno de los factores de crecimiento y diferenciación involucrados. La tercera implicará tecnologías que podrán rejuvenecer tejidos envejecidos mediante la reprogramación de los relojes celulares. La fase final explotará la ciencia emergente de la nanotecnología y la ciencia de materiales. *“Las moléculas orgánicas – dice Haseltine – están ingenierizadas a escalas subatómicas, y la nanotecnología permitirá artificializarlas. La nanotecnología hará posible fabricar nuevos*

componentes celulares y tisulares que permitirán su perfecta integración en el organismo humano”.

Entre los programas de medicina regenerativa más desarrollados se encuentran la construcción de una vejiga urinaria como ejemplo de ingeniería de órganos, y el cultivo intensivo de piel para el tratamiento de grandes quemados y de úlceras crónicas de determinada etiología, como ejemplo de ingeniería de tejidos. La combinación de ingeniería tisular y terapia génica ofrece la posibilidad de disponer de una piel productora de antibióticos y de factor de crecimiento angiogénico; un tejido ingenierizado o “apósito” de diseño para el tratamiento de las afecciones indicadas. Quizás, uno de los objetivos más apremiantes para la medicina regenerativa sea el cerebro que, presa fácil de la enfermedad, tiene una limitadísima capacidad autorreparativa. Los accidentes cerebrovasculares y enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson carecen de tratamiento efectivo. Las estrategias para la reparación neuronal incluyen la administración de factores de crecimiento neuroespecíficos o trasplantes de células troncales. Se dispone en el mercado de una pequeña molécula que atraviesa la barrera hematoencefálica y activa genes que expresan factores de crecimiento neuronales; ensayos clínicos en fase inicial estudian su efecto en la enfermedad de Alzheimer. Por su parte, un factor de crecimiento neuroespecífico, también en ensayo clínico, se investiga en la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, son las estrategias que emplean células troncales las que llaman más la atención; trasplantes de células fetales han sido objeto de ensayos clínicos en pacientes con enfermedades de Parkinson y de Huntington, con accidentes cerebrovasculares y con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico. Sin embargo, la evaluación de la eficacia de tales tratamientos no podrá realizarse antes de diez años.

Las células troncales o madre tienen la capacidad, en cultivo, de dividirse durante periodos indefinidos y dar lugar a células especializadas. Las células madre se comprenden mejor en el contexto de la morfogénesis humana normal. Un individuo comienza su desarrollo a partir de la fertilización de un oocito o huevo por un espermatozoo; un encuentro por el que se forma una célula con el potencial necesario para formar un organismo completo. Este huevo fertilizado es totipotente; ello quiere decir que su potencial es total. En las primeras horas tras la fertilización, esta célula se divide en células idénticas e igualmente totipotentes; ello significa que cualquiera de esas células, si se implantara en un útero, tiene el potencial para formar un feto completo viable. Aproximadamente cuatro días después de la fertilización y tras varios ciclos de divisiones celulares, tales células totipotentes comienzan a especializarse y llegan a formar una esfera celular hueca denominada blastocisto. El blastocisto pre-embionario tiene una cubierta celular y, dentro de la cavidad y adosada a la pared en una zona determinada, una aglomeración de células denominada “masa celular interna”.

La capa exterior de células o cubierta dará lugar a la placenta y a otros tejidos de soporte embrionario necesarios e imprescindibles para el desarrollo fetal en el útero. De la masa celular

interna derivarán la totalidad de los tipos celulares que forman un individuo adulto. Aunque cualquiera de las células (blastómeros) de la masa celular interna del blastocisto puede dar lugar a la totalidad de los tipos celulares que forman un individuo adulto, ellas no tienen la capacidad de construir un individuo porque son incapaces de formar la placenta y los tejidos de soporte necesarios para el desarrollo del feto en el útero. Las células de la masa celular interna son pluripotentes; ello porque son capaces de dar lugar a la mayoría pero no a todos los tipos celulares que son necesarios para el desarrollo fetal. Dado que su potencial no es total, no son totipotentes y no son embriones. En efecto, si cualquiera de las células de la masa celular interna se colocara en un útero materno no desarrollaría un feto. Las células troncales o madre pluripotentes sufren una especialización progresiva en células madre comprometidas con una función definida; por ejemplo, células madre hematopoyéticas que darán lugar a las diferentes estirpes celulares sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas). Tales células madre más especializadas se denominan multipotentes. Mientras que las células pluripotentes son esenciales en los desarrollos embrionario y fetal, las células multipotentes lo son en la infancia y en la edad adulta.

En 1998, en el Centro Regional de Investigación de Primates de la Universidad de Wisconsin, se aislaron células madre pluripotentes directamente de la masa celular interna de pre-embriões humanos en estadio blastocístico. Los investigadores recibieron embriones del Centro Médico Rambam, conseguidos mediante fertilización *in vitro* y excedentes de las necesidades establecidas para tratamientos de infertilidad. Los embriones fueron obtenidos con propósitos de reproducción, no de investigación. Tras la obtención del consentimiento informado, el equipo investigador disoció las células de la masa celular interna y, tras cultivarlas, obtuvo una línea de células madre pluripotentes. Por su parte, un grupo de investigación de la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore, publicó, casi simultáneamente, la obtención de células madre pluripotentes de tejido fetal obtenido de embarazos interrumpidos. Tras la obtención de las autorizaciones pertinentes de las parejas progenitoras que habían tomado la decisión de abortar, los investigadores tomaron células (células primordiales germinales) del tejido fetal destinado a formar ovarios o testículos. Aunque las células desarrolladas en los dos laboratorios citados derivaron de fuentes diferentes, parecen muy similares en sus comportamientos.

Hay otras posibilidades para obtener células madre pluripotentes. Una, a partir de células carcino-embriónicas derivadas de teratocarcinomas. Otra, la utilización de transferencia nuclear celular somática o clonaje terapéutico por el que se obtiene un blastocisto; ello a partir de la transferencia del núcleo de una célula somática de un enfermo a un oocito anucleado donado. En este caso, las células madre pluripotentes serán utilizadas en beneficio del propio enfermo; ello, produciendo el tipo celular adecuado para reemplazar el tejido enfermo causante de su enfermedad y evitando los problemas de rechazo (en este caso, las células madre pluripotentes derivan de un blastocisto genéticamente idéntico al núcleo donado por el propio paciente).

Además, células madre multipotentes se encuentran en algunos tipos de tejidos adultos. De hecho, tales células multipotentes son necesarias para reponer las células que, normalmente, se destruyen y/o eliminan del organismo (células sanguíneas, células epiteliales digestivas, células epidérmicas cutáneas). Las células multipotentes no se encuentran en todos los tejidos adultos, pero el catálogo se amplía cada día. Por ejemplo, un dogma bien aceptado establecía que el sistema nervioso central era estable y carente de células con potencial regenerador; sin embargo se han identificado y aislado células troncales neurales de ciertas áreas cerebrales. Por su parte, se tienen pruebas de que células multipotentes como, por ejemplo, células madre hematopoyéticas, pudieran reprogramarse para producir hepatocitos o neuronas, “transformando sangre en hígado o en cerebro”. Tales hallazgos sugieren que incluso después de que una célula madre pluripotente ha comenzado la especialización, tal célula puede, bajo determinadas condiciones, ser más flexible de lo que un principio se pensó. Si pudieran aislarse células madre de un paciente, inducir su división y dirigir su especialización y, luego, trasplantarlas al paciente, es indudable que esas células pasarían desapercibidas al sistema de vigilancia inmunológico (trasplante autólogo). Ello evitaría la necesidad de acudir a blastocistos humanos como fuente de células madre pluripotentes. De todos modos, la plasticidad señalada de las células madre –la capacidad de determinados tipos celulares presentes en los tejidos adultos de asumir nuevas identidades- inspira debates tan encendidos como los motivados por la fusión fría entre los físicos.

James A Thomson - que dirige el grupo de Wisconsin - insiste en que los científicos deben educar al público en el sentido de que la ciencia es un negocio a muy largo plazo. La gran mayoría de los científicos involucrados compara el contexto creado alrededor de las células troncales con el surgido alrededor de la terapia génica en sus comienzos. El primer protocolo autorizado se aplicó en septiembre de 1990; doce años después la terapia génica sigue siendo un procedimiento experimental con apasionante futuro. Con una u otra estrategia, la llamada terapia celular, basada en la utilización de células madre, ofrece impresionantes posibilidades terapéuticas.

Otro ingrediente indispensable a la hora de construir un neo-órgano –una forma tridimensional- es el andamiaje que lo soporta. El éxito clínico de los implantes bioinertes, bioactivos y reabsorbibles, ha sido la respuesta a las necesidades de una población que envejece rápidamente

Los primeros biomateriales eran bioinertes; sus características distintivas eran la resistencia y la atoxicidad, esta última definida por la mínima respuesta inmune por parte del organismo. La segunda generación de materiales biomédicos proporcionó compuestos bioactivos que podían suscitar una acción y reacción controladas en el ambiente fisiológico. Otro avance importante de esta segunda generación fue el desarrollo de biomateriales reabsorbibles que exhibían un patrón de degradación química y de reabsorción controlado; con ello, el problema de la interfaz implante-organismo (que exige biocompatibilidad o ausencia de reacción inmunológica) quedaba eliminado, al ser reemplazado el material biomédico por tejido neoformado.

La tercera generación de biomateriales se está desarrollando desde la perspectiva de métodos biológicos de reparación y de regeneración de tejidos. Los nuevos materiales biomédicos se diseñan para estimular respuestas celulares específicas al nivel molecular. Modificaciones moleculares de sistemas poliméricos reabsorbibles provocan interacciones específicas con moléculas de la superficie celular y dirigen la proliferación o la diferenciación celular, o la producción y organización de matriz extracelular. Vidrios bioactivos de tercera generación y materiales espumosos macroporosos se designan para activar genes que dirigen la regeneración tisular. Ingeniería tisular – fabricación de órganos y de tejidos - y regeneración tisular *in situ* son dos estrategias en la utilización de biomateriales confeccionados. Hace unos pocos años estos conceptos eran inimaginables. Debe recordarse que no más allá de 30 años, la mera propuesta de un material que no fuera rechazado de inmediato por el organismo era una fantasía.

El pasado año, la revista *Time* predijo que la “ingeniería tisular” sería la actividad más pujante de los próximos decenios. No hay dudas sobre la necesidad de productos de ingeniería tisular o medicina regenerativa. La medicina regenerativa promete una solución más permanente que la que ofrecen los productos farmacológicos al uso. Pero hasta la fecha, las compañías involucradas en medicina regenerativa han captado la atención de los medios de comunicación pero no de los inversores. La financiación es el principal problema de las compañías interesadas en medicina regenerativa; un área particularmente especulativa y costosa. El “santo grial” de la medicina regenerativa es – está claro - desarrollar órganos o partes de órganos en aquellas parcelas donde la escasez de órganos donados es más acuciante y el mercado potencialmente más vasto. Pero cualquiera de esos productos dista de estar disponible para el mercado antes de diez años (¿2015?); por ello, el director de una de las compañías interesadas comentaba que no está claro como hacer comercialmente viable a la empresa; el modelo de negocio requiere encontrar un balance entre el interés científico y el pragmatismo comercial.

Con todo, los equipos de Wisconsin y de Baltimore, junto con otro de la Universidad de California, en el campus de San Francisco –un tercer participante en la carrera “troncal” que se inició hace más de diez años- han licenciado los derechos comerciales de sus productos a *Geron Corporation*, una compañía de biotecnología sita en Menlo Park, California; aunque el equipo de Thomson compartirá sus células con cualquier investigador académico que lo solicite, siempre que firme un compromiso para no utilizarlas en investigaciones sobre clonaje reproductivo ni para obtener quimeras.

Corazón y sangre artificiales; órganos bioartificiales; ingeniería de tejidos y medicina regenerativa; células troncales y materiales biomédicos de tercera generación; nanomedicina; ...

Por su parte, los **ingenieros biónicos** se esfuerzan en construir herramientas que restablezcan la movilidad en aquellas personas que han perdido, física o funcionalmente, una o varias de sus extremidades. Esas herramientas son el resultado de la amalgama de los materiales más avanzados, de microelectrónica y megacomputación, de robótica avanzada y de sofisticados algoritmos. Esos ingenieros están aprendiendo cómo y donde pueden acceder al sistema sensoriomotor residual a efectos de transmitir sus “intentos” motrices a las partes corporales reemplazadas o reactivadas.

Cuando se reemplaza una parte corporal perdida por otra artificial aparece un ingrediente de lo más común: la comunicación. Desafortunadamente, para las partes biónicas, la comunicación es el eslabón más débil de la cadena de componentes que incluye electrónica, computación, actuadores, mecanismos y materiales. La profunda brecha entre las capacidades humanas y de las máquinas es reflejo de esa falta de comunicación. La biónica puede restaurar la motilidad perdida si el paciente, primero, puede expresar control cognitivo sobre funciones motoras relevantes a través de una anatomía residual, y, segundo, si un diseño electrónico puede recoger y descifrar esa voluntad. El primer requerimiento queda satisfecho en aquellos individuos que han perdido alguna función por parálisis o por amputación, pero que pueden imaginar que controlan articulaciones afuncionales o ausentes. Esos individuos expresan control motor sobre sus miembros perdidos mediante una actividad neural dirigida a sus miembros residuales; una expresión que puede registrarse mediante la apropiada tecnología. Pacientes que no reúnen este requisito por lesión del componente neuromuscular residual tienen una opción quirúrgica reconduciendo sus nervios motores de una región (la mano, por ejemplo) a regiones alternativas (el hombro, por ejemplo). En los ejemplos apuntados, la transferencia de las señales de control de una mano hacia los músculos pectorales, hace que tales señales pueden ser fácilmente accesibles y descifradas.

El segundo requerimiento es más problemático dada la complejidad del control del movimiento humano. Cada acción se origina a partir de unas pocas neuronas de la corteza frontal, cuyo trabajo conjunto dispara la actividad de un complejo entramado neuronal que coordina las acciones de varios músculos agonistas efectores tras recibir y procesar información de retroalimentación a partir de millones de sensores táctiles, posicionales y visuales. Ello constituye una nueva disciplina: háptica. Transformar esa maraña de millones de pulsos eléctricos en movimientos gráciles es una rutina ejecutada sin dificultad por el sistema sensoriomotor, pero que la ingeniería biónica apenas comienza a vislumbrar. Sin embargo, el primer paso ya está dado con el *RoboWalker*®, un exoesqueleto que posibilita andar a individuos parálíticos.

Aunque difícil de duplicar, el sistema sensoriomotor humano está siendo abordado por interfaces biónicas cada vez más versátiles. El control cognitivo de miembros artificiales, al menos para funciones primitivas como agarrar, puede conseguirse con una interfaz cerebro-máquina biónica

en individuos con miembros amputados o parálíticos. Pacientes con discapacidades motoras pueden desarrollar habilidades primarias cuando las instrucciones de sus cerebros o médulas espinales son recogidas mediante métodos no invasivos – electroencefalograma - o por medio de electrodos implantados. Pacientes tetraplégicos entrenados con un chip implantado en el cerebro han aprendido a mover cursores y seleccionar letras en una computadora, y a dirigir los movimientos de un brazo robótico utilizando una tecnología conocida como interfaz cerebro-computadora.

¿Cuántas más funciones pueden restaurarse con sistemas biónicos avanzados? Funciones complejas –andar- probablemente no puedan conseguirse a partir de métodos no invasivos por su pobre resolución de la actividad cerebral. La dificultad de extraer información volitiva del electroencefalograma se debe a las limitaciones de la tecnología actual, incapaz de descifrar más de 25 bits de información (tres caracteres) por minuto. El movimiento más simple exige una velocidad de procesamiento miles de veces más rápida. Una resolución más fina y por ello más funcional, puede obtenerse mediante el registro directo a través de electrodos implantados en la corteza cerebral. El número mínimo de neuronas requeridas para elaborar un conjunto de movimientos coordinados no excede, probablemente, las mil; sin embargo, la electrónica hoy disponible para disponer de mil canales es demasiado voluminosa para adaptarla al cráneo humano. Por ahora, electrónica del tipo interfaz cerebro-computadora o interfaz cerebro-máquina debe ubicarse sobre la superficie craneal y recibir las señales de manera indirecta a través del cráneo; una tecnología que, en primates, ha demostrado su operatividad en tiempo real aunque en operaciones extraordinariamente sencillas.

Mientras que las interfaces cerebrales bucean en el sistema sensoriomotor, poniendo directamente al cerebro al frente del control del movimiento, estrategias biónicas alternativas circuítan al cerebro y se comunican directamente con el sistema neuromuscular periférico. Tales interfaces periferia-máquina operan mediante estimulación eléctrica funcional de los nervios y músculos periféricos y que pueden programarse para patrones o conjuntos de movimientos específicos. Un ejemplo es *FreeHand*®, que restaura la capacidad de agarrar en pacientes con parálisis de los miembros superiores; ello mediante el control, sobre los músculos extrínsecos de la mano, por los músculos del hombro que generan ondas de radio que activan electrodos en el antebrazo.

Las tecnologías biónicas pueden adaptarse para restaurar, en algún grado, casi cualquier función perdida. Hoy, el interés se orienta, principalmente, hacia los parapléjicos quienes pueden deambular sin ayuda externa, mediante la estimulación programada de la médula espinal (*Parastep System*®). La estrategia estrictamente periférica requiere tecnología de estimulación eléctrica funcional que microcontrole todas las acciones. Un control más natural puede

conseguirse mediante el desarrollo de interfaces híbridas cerebro-máquina, en las que las señales volitivas recogidas electroencefalográficamente pueden controlar los músculos.

Un nuevo diseño – *Bion*®- ha supuesto un destacado avance en la coordinación biónica de los movimientos musculares. Los *biones* son estimuladores del tamaño de un grano de arroz que pueden inyectarse en los músculos con una aguja estándar y controlarse por una fuente externa de radiofrecuencia. Diferentes ensayos clínicos han demostrado su operatividad durante más de un año. Diversos biones pueden controlar, de manera independiente, cada uno de los músculos involucrados en un movimiento coordinado. El control directo de los músculos es deseable porque, al contrario de los actuadores (*actuators*) robóticos, los músculos humanos responden, incomprensiblemente, de un modo no lineal e impredecible a su controlador natural: las neuronas.

Cuando se excluye al cerebro de los circuitos de control, los ingenieros biónicos deben descodificar, de alguna manera, la volición en la periferia. La estrategia más común es entrenar a los usuarios para ejecutar actividades musculares específicas que producen patrones electromiográficos superficiales, reconocibles por el descodificador. Esta estrategia puede restaurar un número limitado de actividades, como agarrar en una dimensión; pero es incapaz de resolver voliciones con más de un grado de libertad. Otra alternativa de control electromiográfico registra voliciones en el conjunto tridimensional de fuerzas generadas en el miembro residual: imagen cinética residual. Una ventaja de la imagen cinética residual es que es biomimética: las vías motoras originales pueden utilizarse para controlar partes robóticas sustitutivas, como los dedos de una mano; ello lo consigue la prótesis manual biomimética *Dextra*®.

Cada estrategia de restauración biónica se especializa para su utilización en una situación característica, particular. Por ejemplo, la tecnología de interfaz cerebro-computadora está indicada en pacientes con parálisis extensas, para quienes la comunicación más simple con el mundo externo es el objetivo primario. La estrategia especular de la interfaz cerebro computadora, la interfaz computadora-cerebro, puede tratar condiciones como la enfermedad de Parkinson, dominada por los temblores. El primer diseño comercial con este propósito estimula rítmicamente el tálamo para simular las operaciones de las neuronas enfermas.

Personas con un sistema nervioso central intacto pero que han perdido completamente la función de grupos musculares específicos, pueden ser ayudados por diseños robóticos controlados directamente desde el cerebro mediante sistemas de interfaz híbrida cerebro-máquina, o desde los músculos o los nervios periféricos a través de sistemas de interfaz periferia-máquina. Artículos estrictamente periféricos pueden controlarse merced a la activación muscular. Tales interfaces, posiblemente en combinación con reinervación quirúrgica, puedan beneficiar a parapléjicos, amputados y a pacientes con otras enfermedades neuromusculares.

Es posible que los problemas de las interfaces vayan resolviéndose con rapidez; pero existen otras limitaciones. En primer lugar, la microtecnología no elimina el problema de la limitación de espacio; una interfaz mínima para abordar movimientos primarios exige una superficie de 60 cm². Solo la nanotecnología solucionará el problema. Conseguida la miniaturización adecuada, otro problema es conseguir sellar herméticamente el mecanismo a efectos de aislarlo de la corrosión insalvable de los fluidos orgánicos. Tampoco debe olvidarse la susceptibilidad de la electrónica, en especial de los sistemas digitales, a la interferencia electromagnética generada, principalmente, con el trabajo cardíaco y con la actividad cerebral. Los requerimientos energéticos y de computación, en especial los sistemas de decodificación, son otros retos sin resolver. Por último, y a efectos de conseguir un control por retroalimentación, el enraizamiento de la prótesis – osteointegración- es un tema relevante; ello proporcionará un engarce sensorial que es crucial para la restauración biónica de la función.

Próximamente, Kevin Warwick, profesor de cibernética de la Universidad de Reading, piensa convertirse en el primer cyborg real. Conectará los dos extremos de los nervios seccionados de uno de sus brazos a una colección de microprocesadores; una computadora analizará y clasificará diferentes patrones de actividad. Las señales nerviosas centrífugas y centrípetas deberán ser interpretadas por la computadora, que intentará enviar centrípeta y centrífugamente, respectivamente, las señales requeridas. Warwick hará lo mismo en uno de los brazos de su esposa, intentando una comunicación biónica entre ambos, motora y sensorial, e independiente de sus cerebros. La polémica está servida; excitante para unos, impropio para otros.

En 1956, Gregory E Tassiker describió, en una patente, como una pequeña célula fotosensible subretiniana era capaz de restaurar transitoriamente, en un ciego, la capacidad de percibir la sensación luminosa. En la reunión anual de 1993 de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología se presentaron dos trabajos sobre implantes retinianos; en la reunión de 1999 fueron 33 los discutidos. Sin embargo, la noticia aparecida el día tres de diciembre de 1999 sobre la supuesta recuperación visual de Stevie Wonder gracias a un dispositivo desarrollado en la Universidad Johns Hopkins no fue, al menos, sensata. La opinión unánime es que habrá que esperar al desarrollo de la nanotecnología para conseguir los resultados esperados en ingeniería de la visión.

Pero, ¿donde está el límite? ¿Cuál es **la última frontera**? Es difícil definir el envejecimiento. Abundan las teorías: acumulo de lesiones celulares provocadas por especies moleculares reactivas, especialmente radicales libres de oxígeno, producidas inexorablemente en el metabolismo celular o inducidas por xenobióticos, o fenómenos de glicación, que provocan la rigidez y fragilidad de los tejidos, con formación de enlaces entre proteínas y azúcares. Otra teoría culpa al acortamiento progresivo de los telómeros, los extremos de los cromosomas, cada vez que una célula se divide. Los científicos desconocen si el envejecimiento es un proceso unitario –la

expresión, quizás, de un patrón predecible de expresión génica alterada-, o, acaso, de un conjunto de procesos que ocurren con grosera sincronía. Otros apuntan que la restricción calórica prolonga la longevidad en diferentes especies.

En cualquier caso, el presidente de *Human Genome Science*, en Rockville, a quién ya se hizo referencia como el “padre” de la medicina regenerativa, se muestra optimista; está convencido de que las células troncales nos conducirán por la autopista de la inmortalidad. Haseltine predice la posibilidad de que la *“resiembra de nuestro cuerpo con nuestras propias células nos fortalecerá y rejuvenecerá”*, de manera similar a cuando repoblamos un pueblo caduco. Y Tom Johnson, de la Universidad de Colorado, quién demostró que el cambio en un único gen puede casi duplicar la vida media de un nematodo también es optimista: *“Si el hombre es tan maleable como las lombrices – apunta Johnson- podrá alcanzar la frontera de los 350 años”*. El problema es que no hay, que hoy sepamos y aunque se buscan concienzudamente, tal como hace la *“Chronos Collection”*, que no conocemos biomarcadores de envejecimiento –como se han definido para el cáncer y otras enfermedades- que nos permitan actuar en el momento adecuado. Hoy por hoy, el biomarcador más fiable del envejecimiento es la muerte; y ello debe hacernos reflexionar.

Aunque debería ser evidente que el objetivo último de la medicina es prevenir la enfermedad y mejorar la calidad de la atención a los enfermos, en ocasiones no parece estar tan claro; ello ante la frenética exaltación de la “investigación” -entre comillas-, del gasto y de los indicadores de “calidad” –también entre comillas-. El tiempo que los profesionales de la salud gastan –que no invierten- en comités y comisiones sobre planes de negocios, eficiencia y organización hospitalaria, hace que la atención a los pacientes, la docencia y la investigación –ahora sin comillas-, hayan pasado a ser temas de segunda categoría. En resumen, nuestros hospitales llevan camino de convertirse en supermercados.

El meollo está en la formación –en la calidad de la educación- de los políticos, profesionales y ciudadanos en general. La importancia creciente de la ciencia y de la técnica en la provisión de la atención sanitaria, y los complejos temas sociales y éticos que brotan y que surgirán de la capacidad interminable de determinar nuestros futuros – James Dewey Watson, refiriéndose la Proyecto Genoma Humano y recordando seguramente a Shekasppeare, comentó que “nuestro destino no está en las estrellas, sino en nuestros genes”- exigen a los ciudadanos una mayor cultura científica. Los políticos deben comprender los fundamentos de la realidad científica, y la sociedad en su conjunto debe estar suficientemente informada para comprender la posible incidencia de los logros científico-técnicos y así participar en el debate sobre las continuas posibilidades que el avance de la investigación biomédica ofrece a diario. Una formación científica desde la misma escuela.

Debemos poner nuestras esperanzas en más y mejor ciencia. Pero investigación y desarrollo o innovación y creatividad, no son atención médica, aunque sean ingredientes imprescindibles. La enfermedad es un problema biológico extraordinariamente complejo que debe comprenderse a diferentes niveles; desde las moléculas hasta las comunidades. Por ello, mientras haya enfermos que tratar, es probable -¿y deseable?- que la medicina mantenga un ingrediente importante de arte. Parfraseando a Ortega, aspiremos a ser más, no a tener, meramente, más.

Muchas gracias.

Paz y Bien.

Pedro García Barreno
Febrero 2003