

DISCURSO DE INAUGURACIÓN  
del curso 2017

**La evolución de la medicina a través de la patología:  
de dónde venimos y hacia dónde nos dirigimos.  
Los 185 años de la Real Academia de Medicina  
de la Comunidad Valenciana**

*por el Excmo. Sr.*

**Dr. D. Antonio Llombart Bosch**



*La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio.*

GREGORIO MARAÑÓN (1887-1960)

EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,  
EXCMOS. E ILMOS. SEÑORAS Y SEÑORES ACADÉMICOS,  
SEÑORAS Y SEÑORES:

## **Introducción**

EXISTEN POCAS OPORTUNIDADES en la vida de un académico de número de la RAMCV de poder comunicar a sus colegas y al mundo científico de su época, los planteamientos que enmarcan su pensamiento científico y la obra profesional que a través de años se ha teniendo la oportunidad de lograr poniendo para ello dedicación, entusiasmo e ilusión con la voluntad de servir a las instituciones a las que ha dedicado toda la vida. En mi caso la Universidad española y la medicina valenciana.

Una de estas ocasiones concurren en el presente momento respondiendo al compromiso que por mandato preceptivo y reglamentario, invita a la presentación escrita y a la lectura del discurso inaugural de aquel año académico, que por un turno rotatorio le corresponde a cada uno de nosotros, en función de la fecha de recepción como académico de la Institución.

La RAMCV consta de 50 académicos de número, cifra esta que hace difícil que todos los académicos gocemos de tal privilegio a lo largo

de nuestro devenir en la Academia. En la presente circunstancia se añade otro hecho particular que en mi ánimo aumenta esta responsabilidad ya que tengo el privilegio de dirigirme a Uds., como Presidente, ya desde hace 7 de años, de esta venerable y respetada Institución.

Son sentimientos que se unen al celebrar el 185 aniversario de existencia de la RAMCV. Es una fecha suficientemente significativa para que hagamos un breve recuerdo de dónde venimos así como también hacia dónde vamos. Casi dos siglos de existencia en la vida médica y científica valenciana son un momento histórico y un punto de inflexión que no podemos pasar por alto. Los académicos pertenecemos a un escogido grupo de intelectuales y profesionales, que son considerados por la sociedad como ejemplos de calidad y excelencia en nuestras respectivas áreas de conocimiento profesional al igual que lo fueron quienes nos precedieron y sin duda lo serán también aquellos que nos continúen en el futuro. Tenemos por ello una responsabilidad que no podemos eludir.

Por otro lado los discursos que se pronuncian en la inauguración del curso académico, tradicionalmente recogen alguno de los avances profesionales o científicos personalmente promovidos por el disertante durante su vida académica, lo cual también confiere a este discurso un carácter magistral. Considero que todo ello debe concebirse dentro de la lógica limitación del tiempo que es requerido para un acto de esta naturaleza.

Me van a permitir en base a cuanto he expuesto a hacer un análisis de las transformaciones de la medicina a lo largo de estos años basándome en el fundamento de mi especialidad, la Anatomía Patológica, considerada durante mucho tiempo como uno de los pilares del saber médico, y su repercusión en la medicina tanto en los dos siglos pasados como en el momento actual y en el previsible futuro.

Lo hago teniendo presente también las numerosas aportaciones que miembros de esta Real Academia hicieron durante estos periodos.

## **¿De dónde venimos? La medicina en el siglo XIX y primera mitad del siglo XX y su repercusión en la Real Academia a través de la anatomía patológica**

Durante el siglo XVIII y en la primera mitad del XIX la medicina estuvo centrada en Francia, Italia e Inglaterra aunque después de la primera mitad del XIX empezaron a dominar más las universidades alemanas y austriacas. Varias de las más grandes figuras de la medicina de la segunda mitad de este siglo trabajarían y enseñaban en Alemania y Francia. Las teorías más fecundas y los descubrimientos más importantes para el progreso de la medicina científica se formularon y se hicieron en esa época, especialmente en centro Europa. Sin embargo, el siglo XX cambia el signo de la ciencia en general y particularmente las ciencias médicas tras la Primera Guerra Mundial y muy especialmente después de la Segunda Guerra Mundial. Europa devastada, perdió el ser centro de la medicina científica trasladándose definitivamente a los Estados Unidos. Dos factores fueron fundamentales para ello: la emigración desde Europa de numerosos científicos y médicos a USA y en segundo lugar la colosal implementación financiera por parte del gobierno norte-americano, de la industria y de las entidades benévolas dando un soporte decisivo a la investigación científica y por ende a la medicina.

Tres circunstancias fueron pilares esenciales de los grandes avances del siglo XIX: el nacimiento de la teoría celular unida a la figura de Rudolf Virchow, en segundo lugar en el desarrollo de la mentalidad etiopatogénica con la incipiente microbiología y su relación con las enfermedades infecciosas que estaría encabezada por Luis Pasteur y Robert Koch entre otros, abriendo paso a la asepsia y esterilización en cirugía y ginecología. En tercer lugar la puesta en marcha del pensamiento anatomoclínico conjugando la naciente anatomía patológica con la fisiopatología y la clínica.

La medicina del siglo XIX había nacido siendo una medicina mayormente empírica y en la cabecera del enfermo pasando en el transcurso del mismo a ser una medicina hospitalaria y de laboratorio (conocida como “medicina de laboratorio”) al mismo tiempo que tomará cuerpo el inicial planteamiento psicosomático de la enfermedad.

La Real Academia no pasó por alto estas transformaciones de la ciencia médica siendo partícipe de sus avances, si bien con una escasa repercusión fuera de nuestras fronteras. Entre nuestros antecesores reinaba un provincianismo, que captó las corrientes nuevas del pensamiento médico, sin embargo no supo impulsar una expansión del propio conocimiento más allá del ámbito provincial o nacional.

Figuras relevantes de esa postura fueron académicos como José María Gómez Alamá (1815-1874), gran anatomista y defensor de la enseñanza de la Histología como anatomía microscópica, también hay que mencionar al clínico Joaquín Casañ Reglá (1805-1868) miembro de esta Institución, que encabezó la medicina clínica durante varias décadas, publicando numerosos casos clínico-patológicos con sus correspondientes protocolos necrópsicos.

Personalidad destacada de este siglo fue Juan Bautista Peset Vidal (1821-1885) hijo del también médico Mariano Peset Raga, e iniciador de lo que podríamos llamar “*saga de los Peset*” que se ha continuado en el tiempo, con brillantes descendientes médicos y académicos en nuestra Institución. Fue un convencido seguidor de la mentalidad anatomoclínica y valedor de la medicina de laboratorio y la investigación experimental.

El método anatomoclínico a través de la “*medicina de laboratorio*” tiene una importante representación en este periodo de la vida académica valenciana del siglo XIX, produciéndose importante conjunción entre los hallazgos clínicos y los resultados necrópsicos así como los iniciales estudios histopatológicos. Debemos destacar en este lugar a la figura de Enrique Ferrer Viñerta (1830-1891), Catedrático de Clínicas Quirúrgicas a quien se puede considerar como el introductor de las oncología quirúrgica en Valencia y autor del libro *Del diagnóstico de los tumores* (1878) en donde defiende la necesidad del estudio de los tumores extirpados quirúrgicamente por el entonces novedoso método histológico, e incorporar a la clínica los nacientes conceptos de malignidad y benignidad en los tumores. Su interés se muestra en la publicación aparecida en la revista *El Siglo Médico* (1876) en donde describe con gran detalle la anatomía patológica ma-

croscópica y microscópica de un sarcoma óseo bajo el título “*Sarcoma en las tuberosidades de la tibia derecha*”.

Como señala el historiador José Luis Fresquet, ésta es una etapa en la que se venía estableciendo de forma sistemática la correlación entre los síntomas del paciente y las lesiones observadas en la autopsia tras su muerte; ahora se trataba de “ver” las lesiones en vida del paciente, primero de forma indirecta, a través de señales objetivas espontáneas o evidenciables en el enfermo y posteriormente con los signos anatomopatológicos mediante las histopatología de las piezas quirúrgicas. Hemos de reconocer que este método anatomo-clínico ha persistido a través del tiempo y se mantiene en la actualidad con las obligadas adaptaciones que la nueva medicina ha impuesto a la morfología. De ello nos ocupamos más adelante.

El nacimiento como especialidad de la Anatomía Patológica en España también se remonta a este periodo, estando unida a la micrografía microscópica y presentando una gran influencia de las escuelas francesas y alemanas. Figuras destacadas de ella fuera del ámbito valenciano fueron José Mosácula, quien dictaría el primer curso de esta materia en la Universidad Central de Madrid en 1828 así como Manuel Hurtado de Mendoza que escribió el primer tratado de Anatomía Patológica en 1830. Hace unos años, en 1979, y con motivo de celebrarse en Valencia el VII Congreso de la European Society of Pathology, que tuvimos la oportunidad de organizar y presidir en mi condición de presidente de la Sociedad Española de Anatomía Patológica, el Prof. José María López Piñero junto con Francesc Bujosa y la académica María Luz Terrada ofrecieron a los participantes del mismo una obra que se ha transformado en un clásico de la patología en España. Nos referimos a los “*Clasicos Españoles de la Anatomía Patológica anteriores a Cajal*” (1979). Esta obra ha sido recientemente reeditada por la Sociedad española de Anatomía Patológica para divulgar uno de los periodos históricos más importantes de la especialidad. También ha servido para desmitificar la figura de Santiago Ramón y Cajal como genio de la morfología microscópica nacido de la nada. Precursores de la histología normal y patológica como Aureliano Maestre de Sanjuán, Eduardo García Solá y el neurohistólogo valenciano Luis Simarro fueron maestros de Cajal y le introdujeron

en las técnicas microscópicas, que el dominó magistralmente y le llevaron a conquistar el premio Nobel de Medicina, estudiando la textura del sistema nervioso.

La etapa brillante de la RAM en Valencia se mantiene en la transición de los dos siglos con numerosas personalidades cuyo análisis escapa de esta breve revisión histórica. No podemos sin embargo olvidar el peso de figuras como catedrático de anatomía Peregrín Casanova Ciurana (1849-1919). José María López Piñero, reunía hace unos años (2006) una obra que consideramos de gran valor histórico: *“Clasicos de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana (siglo XIX)*. En ella colaboraba también María Luz Terrada. Nos referimos a esta obra en lo que se atañe a Peregrín Casanova como destacado miembro de la Universidad de la que fue Rector así como de esta Institución que también presidió (1894-1896). Fue un científico adelantado en su tiempo con un pensamiento darwiniano de la evolución biológica que lo defendió en numerosas publicaciones así como en su estrecha relación epistolar con Ernst Haeckel a quien ofreció una síntesis de los fundamentos teóricos de la morfología y de la embriología con criterios evolucionistas. También intercambió información escrita con el celebre anatómico Karl Gegenbauer. Recordamos su discurso inaugural de esta RAM en el año 1882: *“El antropomorfismo ante la ciencia contemporánea”*. Influenciado por la formación histológica que había recibido de Aureliano Maestre de San Juan y la corriente de la patológica celular de Virchow, publicó un interesante trabajo bajo el título *“Historia natural de la célula: su estudio en el organismo humano”*. Es este uno de los primeros trabajos microscópicos que precederían a la llegada a Valencia de Santiago Ramón y Cajal. La influencia darwiniana evolucionista de Peregrín Casanova se ha mantenido durante años en la Universidad valenciana celebrándose tanto en 1909 como más recientemente en 2009 homenajes a esta insigne figura de la ciencia con motivo del centenario y bicentenario de su nacimiento.

El legado de Peregrín Casanova también ha pervivido durante muchos años en la Facultad de Medicina, materializado por la concesión de un premio y diploma acreditativo al estudiante más distinguido de la asignatura de Anatomía. Para nosotros tuvo una especial sig-



nificación, ya que fue el primer premio que obtuvimos al finalizar esta materia en el año 1954. Desgraciadamente la equívoca democratización de la Universidad de finales del pasado siglo y la penuria económica trajo consigo la desaparición de este premio así como de otros que se otorgaban a estudiantes destacados durante la carrera de medicina (Me refiero también al premio Gómez-Sancho de Obstetricia y Ginecología).

La obra histológica de Santiago Ramón y Cajal que ha alcanzado una mayor popularidad al ser texto obligado de estudio en la asignatura de Histología de la carrera de medicina se publicó por vez primera en Valencia en 1884 bajo el título "*Manual de Histología normal y de técnica micrográfica*" editada por Pascual Aguilar en la calle Caballeros n.º. 1 de esta ciudad. Solo fue sobrepasada años después por otro importante tratado de histología que alcanzó gran popularidad en la posguerra española hasta avanzados los años 1950 como libro de texto en medicina. Nos referimos al *Tratado de Histología* publicado por Luis Urtubey Rebollo (1892-1962) quien ostentó las Cátedras de Histología y Anatomía Patológica de esta Facultad de Medicina entre 1933 y 1941.

Vamos a ocuparnos de otros aspectos históricos de la Anatomía Patológica en Valencia y especialmente de su presencia dentro de la RAM. Hemos visto que Santiago Ramón y Cajal ocupó la Cátedra de Anatomía en esta Facultad entre 1884 1887 y que pasó por traslado a la misma Cátedra en Barcelona. Esto ocurría antes de que se crearan por decreto ministerial en 1902 las especialidades médicas en la carrera de Medicina y apareciera la asignatura de Histología y Anatomía Patológica como materia curricular. No entramos en analizar el periodo de Cajal en la vida valenciana que ha sido magistralmente analizado por el catedrático de Anatomía Patológica y académico correspondiente Francisco Vera Sempere. Sus aportaciones a la histopatología en este periodo fueron en todo caso anecdóticas y la práctica de autopsias clínicas no tuvo relieve en su actividad docente y científica. La obra de Cajal como patólogo se materializó en su estancia en Barcelona donde se inicia en la práctica de autopsias clínicas y además publica el primer tratado en castellano de anatomía patológica para el estudio de la asignatura "*Manual de Anatomía patoló-*

*gica general*" (1890) obra que tendría un gran éxito docente continuada con numerosas ediciones con la participación de su discípulo Francisco Tello.

Además la influencia sobre su discípulo Juan Bartual Moret (1863-1940) fue importante ya que durante su estancia en Valencia, Bartual asistió a el curso de histología normal y patológica que éste impartió en 1884 y ambos trabaron una buena amistad efectuando publicaciones sobre neurohistología. En 1888, Bartual obtuvo la cátedra de Histología y Anatomía Patológica de la Universidad de Sevilla, y Gil Saltor Lavall la de Valencia. Unos meses más tarde permutaron los puestos y en 1889 Bartual tomó posesión de su cátedra en Valencia si bien vocacionalmente se interesó por la enseñanza de la Otorrinolaringología. Cajal vio en Bartual el germen de un gran investigador de laboratorio pero "*su alejamiento del laboratorio por imposición del enervante medio social deploramos cuantos conocimos de cerca sus excepcionales aptitudes y adecuada y concienzuda preparación para la investigación científica*". La vida académica de Juan Bartual tuvo gran relieve tanto en la Universidad como decano de la Facultad de Medicina (1924-1929) y también como rector de la misma al tiempo que ocupó la presidencia de la RAM en 1924-26 ejerciendo además una importante influencia política en la ciudad de Valencia.

Hasta 1933 la Cátedra de Histología y Anatomía patológica fue interinamente ocupada por José Campos, siendo a partir de entonces y hasta 1940 ostentada por Luis Urtubey Rebollo miembro del Instituto Médico Valenciano. La obra de este ilustre gaditano se vio perjudicada por la difícil situación política nacida durante la 2<sup>o</sup> República y la guerra civil. Su posicionamiento progresista liberal republicano y su militancia política, así como el ostentar el cargo de decano de la Facultad de Medicina en este espinoso periodo, causó el que fuera separado e inhabilitado para ejercer cargos académicos. Su obra científica queda recogida tanto en el libro de histología que previamente referíamos como en los dos libros de "*Lecciones de anatomía patológica general*" y el de "*Histopatología de los tumores*" (1945). Tuvimos ocasión de conocer y trabajar en el laboratorio que Urtubey dispuso, gracias a la amistad del Dr. Álvaro López Fernández director del Sanatorio Antituberculoso de la Malvarrosa y conocido trau-

matólogo valenciano. Se trataba de una humilde instalación con escasos medios materiales donde transcurrieron los últimos años de vida de este ilustre patólogo alejado de toda actividad académica y con escasa presencia profesional. Allí se guardaban preparaciones histológicas y especímenes anatómicos de niños afectados de tuberculosis osteo-articular que fueron trasladados al museo de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina.

Vicente Alcober Coloma también patólogo ocupó interinamente la cátedra tras la guerra civil hasta que transitoriamente y previa oposición se produjo el paso fugaz de Julián Sanz Ibáñez (1942-1944) quien posteriormente ocuparía la misma cátedra en la Universidad Central de Madrid.

Creo es momento de señalar que la RAM fue suspendida de sus funciones entre los años 1936-1943 por decreto del Gobierno de la República que decidió cesar todas aquellas entidades científicas o literarias que estuvieran bajo el patrocinio de la Real Corona de España. El renacimiento de las mismas se produce por orden ministerial de 1943. A partir de este nuevo renacer se inicia una nueva etapa en la vida de la Institución que ha conducido años después a su extensión a toda la Comunidad Valenciana transformando en una entidad académica supra-regional y hoy ya comunitaria en la que se incorporan académicos de las provincias de Alicante, Castellón junto a Valencia.

Este es un nuevo periodo de la Academia con numerosas figuras destacadas de la medicina y cirugía valenciana que han tenido reconocido repercusión nacional e internacional. Resulta imposible profundizar en cada una de ellas, a cual más prestigiosa en su respectiva especialidad. Muchas por ley de vida ya nos han abandonado aunque su espíritu continua vivo en nosotros. Otras afortunadamente siguen acompañándonos y gracias a ellos, a Uds., hoy aquí presentes en este acto académico, se mantiene el alto nivel científico y profesional de la Institución.

Recordamos entre los ya desaparecidos al patólogo Antonio Llombart Rodríguez, valenciano de nacimiento (1905-1997) quien durante 30

años (1945 a 1975) ejerció la docencia e investigación como catedrático de Histología y Anatomía Patológica en la Universidad Literaria y supo impulsar la histología y anatomía patológica dándole niveles de modernidad y cultivando la patología quirúrgica y la patología experimental. Su interés por los temas oncológicos motivó su discurso de entrada en la RAM en 1992 y la puesta en marcha de la Asociación Española de lucha contra el Cáncer en esta ciudad, hasta lograr construir un centro oncológico: el Instituto Valenciano de Oncología. Este último fue su mayor obra ya como catedrático jubilado en el año 1975. No entramos en detalles de su vida y aportaciones científicas que ya han sido glosadas en sesiones de esta Academia como fue su necrológica en 1998 y con motivo del homenaje que sus discípulos le hicieron conmemorando el centenario de su nacimiento (1905) y en el discurso de ingreso en la Real Academia de nosotros mismos cuando ocupamos en 2001 el sillón que él dejara vacante.

Nosotros seríamos su sucesor en esta Cátedra a partir de 1975 que accedimos previo concurso de traslado desde la análoga Cátedra en la Universidad de Murcia la cual habíamos obtenido por concurso oposición en 1969. Sin embargo nuestra vida académica y la formación médica previa tuvo su iniciación en el año 1952 cuando comenzamos en esta misma Universidad y Facultad nuestros estudios de Medicina.

### **Papel de la anatomía patológica en el contexto de la medicina actual: Qué somos los patólogos?**

Creemos que los diversos avatares que han acontecido durante mi vida académica y profesional me han permitido ser testigo y al mismo tiempo participar activamente, teniendo un cierto protagonismo en el devenir de la anatomía patológica durante estos 50 últimos años tanto en Valencia como en España y también influenciando la incorporación de mi país a la patología europea y mundial. El haber presidido durante dos términos la Sociedad Española de Anatomía Patológica (1978-1984) así como presidir la European Society of Pathology (1988-1990) y la International Academy of Pathology (1990-

1992) me han facilitado el disponer de una visión del mundo de la patología que ha repercutido no solo en beneficio del Departamento de Patología de esta Universidad sino también en poder intervenir e influenciar en buena medida alguna de las importantes transformaciones que la patología ha tenido en esta segunda mitad del siglo XX y comienzos del siglo XXI. (Wilson A, 2016).

Es preciso hacer un inciso terminológico para evitar posibles equívocos no necesarios por parte de nosotros los patólogos. Me refiero al empleo del término *patología* que se utiliza en la actualidad sustituyendo al clásico de *anatomía patológica* que persiste alternativamente aún en uso de la terminología médica en España, pero que progresivamente y por influencia anglosajona viene a sustituirse por el de *patología*. No es momento de buscar su justificación, por lo demás evidente, en el contexto de las transformaciones que la morfopatología ha tenido en estos años ampliando el sentido terminológico de la *anatomía patológica* al más genérico de *patología*.

El día 15 de febrero del año 2001 leímos el discurso de entrada en esta honorable institución bajo el título “*De la Patología Estructural a la Patología Molecular. Un ensayo sobre la Anatomía Patológica del siglo XX y su proyección futura*” tuvimos la fortuna de que el Prof. José María López Piñero colega de claustro, académico de número y sobretodo entrañable amigo, quisiera contestar a mi aportación con una afectuosa e inestimable disertación.

Han transcurrido desde entonces algo más de 15 años. En aquellos momentos hacíamos una revisión de la evolución de la medicina bajo la óptica de la patología tanto desde un punto de vista histórico como de su modernización a través del siglo XX. Sólo unos pocos años después al leer nuevamente lo que entonces les comunicaba, veo cómo en tan corto periodo de tiempo la anatomía patológica y la medicina han sufrido importantes transformaciones que merecen analizarse. Ellas afectan tanto a los métodos y medios de trabajo para abordar la enfermedad, como a la presencia de nuevas patologías emergentes así como al modo de entender y enfrentarse ante el enfermo y ante la sociedad. La crisis económica que ha afectado a la sociedad española en 2008 y años sucesivos y que todavía no puede darse como ter-

minada, después de que gozáramos de una de las épocas de mayor desarrollo económico que ha tenido España, ha condicionado la necesidad de adoptar medidas estructurales que han repercutido sustancialmente en la medicina hospitalaria, en la investigación científica y en el ejercicio de la profesión médica. La Anatomía patológica no ha sido ajena a estos cambios.

Voy a concretar aquellos que a nuestro juicio está sufriendo mayores transformaciones:

Hoy se produce un declinar de alguno de los métodos diagnósticos que han constituido durante varios siglos la esencia de la especialidad: me refiero al *decrecer de la práctica de las autopsias clínicas*. Ello en parte está motivado por las nuevas tecnologías de aproximación al diagnóstico final de las causas de muerte nacidas por una medicina de mayor precisión como son las endoscopías, TAC, ecografías, resonancias magnéticas, etc. que permite conocer mejor las causas de la enfermedad, localizar con mejor exactitud la naturaleza de la lesión y conocer los procesos objetivos presentes en los últimos momentos de la vida como causa de la muerte. La muerte como hecho médico inevitable e inherente a la propia naturaleza humana sigue presente en la mentalidad médica.

Numerosos patólogos se han hecho eco en estos últimos años del problema. En el Reino Unido la media de autopsias en los hospitales docentes es de un 10% de los fallecidos y en los hospitales no docentes no alcanza la cifra de un 5%. En España Antonio Bombi en 2004, hacía una revisión de la situación de las necropsias clínicas en los hospitales docentes señalando cómo no hay cifras globales oficiales, aunque ya en la encuesta realizada en 1995 por la SEAP para el Libro Blanco de la especialidad de Anatomía patológica se señalaba que el 10,3% de los hospitales no hacían autopsias, y en los restantes 89,6% se efectuaban anualmente entre 1 y 296. Señalaba que estos datos serían poco fiables para conocer la situación real, que estimaba ser peor que en el Reino Unido o Norteamérica, por lo que probablemente se debe estar en cifras inferiores al 5% de defunciones.

Paradójicamente este descenso en la práctica de autopsias clínicas ha sido sustituida por la mayor demanda de extracción de órganos del cadáver con fin de disponer de vísceras para trasplantes. En esta función el patólogo ha encontrado una nueva responsabilidad al tener que certificar la viabilidad de los órganos obtenidos para el trasplante, responsabilidad que comparte con el cirujano especialista del acto quirúrgico.

La patología legal ha sido otra nueva área de trabajo del patólogo especialista en autopsias clínicas. Se han habilitado laboratorios de anatomía patológica en prácticamente todos los Institutos de Medicina Legal a medida que la Administración de Justicia ha sido más exigente en el conocimiento de las causas de muerte, considerables como no naturales.

A título personal y haciéndonos eco de lo defendido en múltiples foros de especialistas en sociedades científicas como la SEAP y la ESP lamentamos esta pérdida de interés por un acto médico que mantiene toda su vigencia en la medicina del siglo XXI particularmente en hospitales universitarios. Resulta paradójico el constatar cómo existe un justificado deseo de casi todos los centros hospitalarios de tener capacidad docente tanto en pregrado como de médicos residentes, mientras que sus respectivos servicios de anatomía patológica pierden el interés en la práctica de autopsias clínicas fuente esencial del conocimiento y de la enseñanza médica, (Turnbull A. *et al.* 2015).

¿Cuáles son las causas del progresivo desinterés por parte de las nuevas generaciones de clínicos y de patólogos hacia la práctica de la autopsia? Algún comentario vertido a título personal tras una experiencia profesional que incluye haber efectuado personalmente o como responsable de su ejecución de más de 5.000 autopsias clínicas a lo largo de mi vida profesional y que se une a la voz y llamada de atención de distinguidos patólogos europeos y de la European Society of Pathology (J.G. van der Tweel y C.R. Taylor, 2013).

Una postura escéptica por parte de los clínicos esta condicionada por alguno de los siguientes planteamientos: Los nuevos currículos docentes con la distribución de créditos siguiendo el llamado Plan Bo-

lonia no favorece la organización específica ni la participación activa de los estudiantes en la práctica docente de las autopsias.

También más de un clínico permanece escéptico en los niveles de discrepancia presentes entre los diagnósticos anatomopatológicos definitivos de la necropsia y las observaciones ganadas durante la enfermedad del enfermo así como de sus causas finales de muerte a pesar de las múltiples y bien confirmada evidencia existente y defendida tanto por hechos objetivos y por sociedades científicas. Insisten en que los nuevos métodos de observación diagnóstica ganados por la moderna tecnología hacen innecesaria la apertura del cadáver.

Algunos patólogos también son escépticos de su utilidad y prefieren estar implicados en actividades académicas y de investigación o en la práctica privada e incluso me atrevo a decir les desagrada la práctica de autopsias. Estas posiciones ofrecen mejores perspectivas de promoción académica o de situación económica, que la práctica de la autopsia. A nivel académico las posibilidades de participar en proyectos de investigación I+D+i ofrecen a los jóvenes patólogos oportunidades de publicar en revistas de alto impacto que favorecerá su carrera profesional o académica.

Ello trae como consecuencia que practicar y reportar autopsias clínicas sea relegado a un lugar secundario en la lista de prioridades estableciéndose listas de espera en la emisión de informes definitivos, inaceptables para los colegas clínicos que finalmente incluso olvidan las circunstancias que motivaron su interés por la autopsia que ellos mismos solicitaron.

La autopsia clínica es un procedimiento médico de extrema complejidad y no exento de grandes dificultades técnicas. Por ello es preciso que sean los patólogos experimentados quienes protagonicen este proceso enseñando a los residentes noveles a efectuarlas. No es infrecuente ver cómo esta práctica se encarga a los más jóvenes residentes en su primer año de especialización cuando carecen de experiencia y conocimiento adecuado para ello. Añádase la aparición en muchos centros hospitalarios de la figura del “*técnico de autopsias clínicas*” prosector con formación de grado medio que se hace cargo



de la evisceración del cadáver pero carece de los conocimientos precisos para interpretar in situ la presencia de posibles lesiones macroscópicas.

Frente a ello, la creación de una subespecialidad de autopsias clínicas entre los patólogos, como ya ocurre en el Reino Unido, sería una solución importante al problema, pero no está contemplada en el actual decreto de especialidades médicas en España.

*También creo que los patólogos deberíamos tener más contacto con los clínicos.* Las antiguas sesiones clínico patológicas que eran rutina admirable de los grandes centros hospitalarios e incluso han sido asiduamente recogidas en publicaciones semanales de gran prestigio como el *NEJM (New England Journal of Medicine)* han desaparecido de la práctica en la mayoría de los centros hospitalarios universitarios perdiéndose no solo la opción de debatir casos clínicos de interés con el patólogo sino también de ser fuente de conocimiento para jóvenes residentes e incluso para estudiantes de medicina. Se puede argumentar que la complejidad de la moderna medicina ha motivado este cambio y sustitución por sesiones entre servicios más especializados en función de las diversas especialidades.

También los “*Comités de tejidos*” que teóricamente revisa los protocolos diagnósticos y actúa como control de calidad de la actividad hospitalaria ha burocratizado una actividad que tenía una misión más clínico-docente que de control de calidad administrativa intra-hospitalaria.

Sin embargo esperamos que la automatización y digitalización de las historias clínicas con las correspondientes imágenes diagnósticas instaurada en los hospitales va a permitir también que la autopsia pase a estar digitalizada tanto macro como microscópicamente permitiendo su almacenamiento en los bancos de datos y su seguimiento en el departamento clínico o en el aula de docencia, renovando la vida de esta técnica tan importante para la medicina.

Un ensayo precursor aunque un tanto rudimentario de esta metodología la empleamos en el Departamento de Patología durante numerosos años recogiendo la filmación directa de la necropsia por

métodos convencionales analógicos de más de 500 casos que sirvieron entonces y han sido utilizados con posterioridad con fines docentes.

Resulta interesante volver a recordar cuanto indicábamos en nuestro discurso de ingreso en esta RAMCV en el año 2001 que antes citaba: en aquella ocasión dediqué un buena parte de mi disertación a lo que significó para los avances en el conocimiento anatomopatológico la *creación de los museos anatómicos* utilizando medios de conservación varios (líquido de Keiserling) de piezas necrópsicas o quirúrgicas. Fue la era de la patología macroscópica y todavía se pueden visitar con carácter ilustrativo en distintos centros como el Charité Krankenhaus de Berlín, cuna de la patología desde Rudolf Virchow.

Hoy esto es historia por dos motivos. Uno de orden legal nacido de la fuerte controversia que se originó en los años 1980 el Reino Unido por denuncias en la conservación de especímenes anatómicos (cerebros patológicos, fetos con malformaciones) sin existir un catálogo riguroso de los mismos y sin disponer de la autorización pertinente de los interesados o sus familiares. Incluso más de un patólogo se vio envuelto en denuncias legales con situaciones embarazosas e inesperadas responsabilidades que les culpabilizaron legalmente. Ello obligó a una normativa estricta sobre el uso de material humano tanto para la docencia como para la investigación y los biobancos (Human Tissue Act UK 2004).

El segundo motivo ha sido la entrada del mundo digital en la patología con la aparición de grandes bancos de datos y de imágenes que están disponibles en la web. A continuación algunos ejemplos disponibles: Universidad de Manitoba USA. <http://umanitoba.ca/faculties/medicine/units/pathology/7828.htm>.

Roswell Park Cancer Institut USA Memorial <https://www.roswell-park.edu/shared-resources/data-bank-and-biorepository>.

Memorial Cancer Institut USA <https://www.mskcc.org/research-advantage/core-facilities/pathology>

*Otro aparatado importante es el manejo del material biológico procedente de las muestras obtenidas de los enfermos por distintos métodos*

intervencionistas (punción-aspiración, biopsias por legrados, trocar, endoscopias, quirúrgicas o incluso necrópsicas).

Una biopsia es un procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra total o parcial de tejido para ser examinada al microscopio por un médico anatomopatólogo. La legislación aprobada en estos últimos años regula de modo detallado e incluso exhaustivo el uso de estos especímenes tanto en su vertiente diagnóstica como en modo más complicado en su vertiente de investigación. Las regulaciones producidas por la Comunidad Europea en forma de recomendaciones para cada Estado miembro de la misma, plantean difíciles problemas de compleja solución tanto a clínicos como a patólogos y también a los investigadores básicos en biomedicina.

*También la metodología de trabajo se ha modificado en los laboratorios de Anatomía patológica en el manejo de las muestras biopsias y piezas de resección quirúrgica.*

La recogida de muestras debe hacerse sin interrupción en el tiempo desde su extracción quirúrgica con objeto de poder mantener la cadena del frío precisa para la buena preservación del material biológico. La congelación en nitrógeno líquido del tejido recién extraído es imprescindible para cualquier tipo de trabajo con biología molecular. También se precisa para poder introducir la muestra en medio de cultivo si se desea hacer cultivo de tejidos o xenotransplantes en ratones atómicos. Todo ello precisa de disponer de una tecnología importante y una estrecha relación entre los servicios de cirugía y anatomía patológica. También se precisa disponer de arcones congeladores a  $-90^{\circ}$  y tanques de nitrógeno líquido así como de personal técnico especializado. Nada de esto estaba disponible hace más de 30 años cuando nosotros comenzamos a recoger muestras de tejido con objeto de disponer de un “banco de tumores”. Este banco de tumores del Departamento de Patología de la Universidad de Valencia y del Hospital Clínico fue el precursor y primero que existiera en la Comunidad Valenciana y uno de los primeros del país; estuvo acreditado por la Conselleria de Sanidad cuando fuera Conseller el también académico y profesor de Pediatría el Dr. Joaquín Colomer Sala, quien le concedió oficialidad.

Esto nos lleva a analizar las nuevas tecnologías que se han hecho imprescindibles en estos últimos años con vistas diagnósticas, pronósticas y de aplicación para nuevas dianas terapéuticas. Me refiero a la creación de los *biobancos* para muestras de tejidos congelados imprescindibles para los estudios de genética y biología molecular.

El proyecto europeo para la construcción de biobancos "Tubafrost" (<http://www.tubafrost.org/research/indexeuro1.php>) patrocinado por la Organización Europea de Centros Oncológicos (OECI) constituyó el primer ensayo paneuropeo de bancos de tumores congelados creando las normas de funcionamiento que están presentes como normativa de biobancos europeos y en la que participamos nuestro grupo de trabajo (Riegman PH.J, de Jong BWD, Llombart-Bosch A 2006) (López-Guerrero JA, Riegman PH, Oosterhuis JW, *et al.* 2006)

A los biobancos de tumores humanos congelados hemos de añadir los biobancos de tumores humanos xenotransplantados en ratones atímicos en donde disponemos de nuestra experiencia de 25 años con xenotransplantes. (Mayordomo *et al.* 2014) También debemos mencionar los bio-repositorios de material incluido en parafina con muestras convencionales sobrantes tras el diagnóstico histológico. Este material de bloques de parafina disponibles en los laboratorios de Anatomía patológica de modo retrospectivo (en el Departamento de Patología del Hospital Clínico de la Facultad de Medicina está disponible desde 1945) ofrecen también un prometedor futuro disponible para estudios de patología molecular diagnóstica tanto retrospectivos como prospectivos.

### ***La automatización del laboratorio y la digitalización de la imagen histológica con fines diagnósticos***

El patólogo como el histólogo han sido desde el inicio de estas especialidades un artesano de la técnica del laboratorio. Los grandes avances de la morfología microscópica se produjeron gracias a la gran habilidad y exhaustiva dedicación de los morfólogos del siglo XIX y siglo XX. A ellos hacíamos referencia en nuestro discurso de entrada en la Academia como uno de los capítulos seminales de la producción

científica anatomopatológica de la histología incluso de la biología en general microscópica. El mundo de la histología esta unido a la posibilidad de incluir tejidos en parafina y poder efectuar cortes finos que sean transparentes a la luz microscópica gracias al desarrollo de los micrótomos de parafina, este último otro de los grandes avances de la técnica micrográfica.

No vamos a extendernos en este aspecto de la técnica histológica pero recordemos que la gran escuela histológica española encabezada por Santiago Ramos y Cajal, Pío del Río-Hortega y la enorme pléyade de discípulos nació gracias a la puesta a punto de técnicas de impregnación argéntica en sus muy numerosas variantes, gracias a las cuales se pudo describir la textura del sistema nervioso y de los tumores del cerebro.

El patólogo tal y como nosotros lo vivimos en nuestra formación era un hombre de laboratorio mezclando su dedicación al microscopio con la del manejo del micrótomo de congelación y de parafina para poder posteriormente teñir los cortes logrados mediante los distintos métodos de coloración disponibles. La hematoxilina eosina desarrollada a finales del siglo XIX, continua siendo la tinción “Golden estándar” para el diagnóstico. Largas horas de laboratorio permitía lograr bellas imágenes que servían para resarcir el ímprobo trabajo de conseguirlas, cosa que no siempre se lograba. Recuerdo que un buen maestro era aquel quien además de enseñar el diagnóstico histológico de las muestras, estaba en condiciones de formar a sus discípulos a dominar la técnica histológica con sus múltiples complejidades.

Recuerdo las horas consumidas en el banco de laboratorio entre balanzas de precisión, probetas, buretas, vasos de precipitados y pipetas para lograr la mejor concentración de una solución de colorante o evitar el precipitado del nitrato de plata añadiendo formol gota a gota. Debo rendir recuerdo a mi padre y maestro quien como excelente discípulo de Pío del Río-Hortega poseía un gran dominio técnico e incluso puso a punto una técnica de impregnación argéntica la llamada “plata hiperfuerte de Llombart”, con la cual se pudieron visualizar las terminaciones amielínicas de sistema nervioso simpático periférico. (Llombart-Rodriguez A 1934, Rivas Manzano y col. 2014).

La introducción de la histoenzimología en los años 1970 inició una etapa nueva en el método histológico permitiendo la detección de reacciones enzimológicas utilizando material fresco en sección de congelación. A ella siguió la inmunohistoquímica (años 1980) sustituyendo rápidamente a la primera. También durante bastantes años la técnica compleja de la reacción antígeno anticuerpo visualizada mediante fluorocromos o agentes cromógenos han sido una delicada y laboriosa labor del histopatólogo que veía sustituidas las técnicas convencionales o argénticas por otras de no menos complejidad y mayor definición.

Todo esto ha pasado a la historia de la Anatomía Patológica aunque quizás se mantienen en parte dentro de los laboratorios de histología que cultivan la esencia de las técnicas micrográficas. Hoy en día las técnicas argénticas vuelven a tener un revival para el estudio del sistema nervioso unido a métodos complejos de cuantificación computacional que escapan del tema que nos ocupa. (Rivas Manzano *et al.* 2014).

*La automatización de los laboratorios de patología* es un hecho irreversible que ha separado al patólogo de esta faceta de trabajo dando lugar a su sustitución por el de “*técnico de anatomía patológica*” que ha ocupado este lugar manejando las técnicas y procesando los tejidos con la ayuda de sofisticados y complejos aparatajes. Numerosas casas comerciales han introducido aparatos y sistemas que permiten efectuar en cadena no interrumpida inclusiones de tejido en parafina automatizadas, coloración automática de secciones histológicas, revestimiento también automático con cubreobjetos y etiquetaje de las mismas por sistemas de computación. Todo ello con una gran calidad, enorme homogeneidad y extraordinaria rapidez. Todo el proceso puede efectuarse en el transcurso de unas horas disminuyendo considerablemente el tiempo de espera diagnóstica.

Problema añadido en el manejo del material biológico y su fijación mediante el fijador universal como es el aldehído fórmico es la toxicidad del mismo que la Agencia Americana de protección del medio ambiente (EPA), la Comunidad Europea así como la Agencia Europea de Cáncer (IARC) lo consideran no solo como tóxico sino también

como potencialmente cancerígeno. Afectaría principalmente a las vías respiratorias (cánceres nasofaríngeos). Existe por tanto la necesidad de adecuar los laboratorios de patología a la normativa europea evitando la contaminación ambiental con tóxicos como el formol. Se han propuesto numerosos métodos de sustitución tanto físicos (vacío y criocongelación de las muestras) como de carácter químico con nuevos fijadores que mantengan la calidad de la muestra tanto para histología como para biología molecular. El problema no está resuelto por cuanto complica y encarece considerablemente la estructura actual de los laboratorios y de su aparataje.

La adecuación de los laboratorios de Anatomía Patológica a la normativa ISO15198: 2003 ligada al PIS (*Pathology Informatic System*) y a los dispositivos con software, que se ve directamente afectado por la nueva directiva comunitaria es un nuevo requisito que progresivamente deberán cumplir todos los centros hospitalarios, y que en la actualidad se cumple muy parcialmente. Un excelente trabajo sobre el tema lo publicaron Olga Ferrer y Francisco Marcano (2009) en el que señalan “[...]en la actualidad la evaluación objetiva que ya puede aplicarse a muchos de los procesos de diagnóstico anatomopatológico (FISH-HISH citogenética y marcadores tumorales, IHQ, etc.) listados en el catálogo de procedimientos de diagnóstico en patología cuantitativa, además en la emergente sub-especialización en farmacopatología, dedicada a la detección y evaluación de dianas terapéuticas”.

Como consecuencia de ello el patólogo ha dejado de ser en sentido estricto un hombre de laboratorio para transformarse en un hombre de microscopio y de gestión. Este nuevo patólogo no puede ni debe hacer omisión de las nuevas tecnologías que se introducen en el diagnóstico histopatológico. Me refiero también a la digitalización de las imágenes histológicas y a la tele-patología. Esto nos lleva además a considerar una nueva situación que analizamos seguidamente: ¿Está el microscopio, tal y como el instrumento que hoy conocemos, llamado a desaparecer en los próximos años?

*La digitalización de la imagen macroscópica y microscópica es sin lugar a dudas otro de los grandes avances de la tecnología moderna aplicada a la Anatomía patológica.*

En numerosos hospitales europeos y nacionales las imágenes de exploraciones radiológicas (incluyendo TAC, RNM, etc.) son digitales e inmediatamente se almacenan en el ordenador central y todos los médicos pueden ver esas imágenes desde cualquier ordenador periférico conectado al central. Sin embargo todavía no es este el caso de lo mismo con las imágenes anatomo-patológicas ¿Por qué?

Además, se está popularizando como necesaria la consulta con patólogos especialistas, situados a miles de kilómetros de distancia, usando imágenes “vivas” por medio de cámaras digitales y ordenadores. Ello ha sustituido el lento y costoso método de transporte de láminas o bloques de parafina por correo aumentando también la rapidez de la decisión final del diagnóstico en casos problemáticos.

Como patólogos, no tenemos elección: debemos aprender informática y procesamiento de imágenes digitales aplicables a la investigación y diagnóstico de rutina.

El planteamiento del patólogo ante el diagnóstico microscópico tiene no solo fundamento histórico sino también filosófico y de naturaleza personal. Históricamente ha sido educado a manejar el microscopio como instrumento útil de diagnóstico. Adecuarse a la visión binocular, encontrar la postura adecuada y facilitar el manejo de las láminas histológicas requiere de un proceso de aprendizaje que el patólogo va efectuando inconscientemente a medida que avanza en su entrenamiento. Casi todos los patólogos quieren su propio microscopio al cual se habitúan, no siendo necesariamente ni el más moderno ni el mejor, sino el suyo, con el cual se siente identificado, cómodo y confidente en lo que estudian. El proceso de diagnóstico microscópico requiere, además de un conocimiento específico de lo que ven los ojos e integra el cerebro, una postura filosófica que también adquiere el histopatología con la experiencia. El centrarse en el análisis de la imagen requiere concentración y capacidad de discernir lo conocido de lo nuevo que se debe interpretar de modo orientativo pri-



mero y integrador después para descomprimir las imágenes y los datos previamente almacenados en nuestro cerebro que le permiten consideraciones diagnósticas personales.

La postura personal del patólogo ante la imagen histológica es decisiva. Varios patólogos mirando una análoga imagen pueden alcanzar conclusiones diferentes, en buena medida en base a su grado de conocimiento y a su experiencia. Un observador novel no ve sino estructuras extrañas y colores llamativos que no le dicen nada en absoluto.

Todo ello requiere un alto grado de concentración visual y mental hasta llegar a elaborar el diagnóstico definitivo. No es una apreciación matemática o el producto de reconocer una imagen comparativamente frente a otra previamente vista. Cada caso es nuevo, lo mismo que cada enfermo y cada lesión es distinta. El mecanismo intelectual de integración y síntesis es el que permite llegar al diagnóstico y poner nombre de identificación al proceso. Esto último además se soporta con códigos internacionales reconocidos por organizaciones científicas profesionales así como por publicaciones y trabajos científicos que se actualizan día a día.

Sin embargo la digitalización de las preparaciones microscópicas se impone de modo definitivo y ya existen centros hospitalarios donde se ha sustituido el microscopio convencional por el digital y el cristal de la preparación histológica por la imagen previamente digitalizada. No me atrevo a pronosticar la desaparición del microscopio en su formato actual en un próximo tiempo, pero estoy convencido que la patología clínica diagnóstica generalizará este procedimiento permitiendo al mismo tiempo la rápida transmisión de imágenes entre el patólogo y el clínico, y también la integración de ambos en beneficio del enfermo. También servirá para que el clínico encuentre en la histopatología un mejor entendimiento del que dispone en la actualidad. La situación presente de los sistemas de digitalización ya permiten esta tecnología si bien es cierto la encarecen considerablemente por cuanto el almacenamiento de imágenes en color requiere de poderosos bancos de datos que en la actualidad resultan extremadamente costosos.

Si defendemos esta postura de integración clínico-patológica como precisa en la actualidad y también en el futuro, es porque estamos convencidos de que el papel de la Anatomía Patológica como arma de decisión clínica y de investigación va a permanecer con un alto protagonismo en los próximos años. Mantengo esta postura basado en las transformaciones ya ocurridas en numerosos laboratorios de patología que han sabido incorporar en su actividad diaria nuevas tecnologías como son la inmunohistoquímica y la biología molecular.

### ***Del Papanicolau a la biopsia líquida***

La técnica propuesta por George Papanicolau hace ya 70 años abrió paso al diagnóstico citológico mediante extensiones del producto cervical y vaginal en la mujer. Sobre su valor y significado se han escrito numerosos tratados y las más diversas publicaciones científicas. Es en la actualidad un método reconocido para detección precoz del cáncer cérvico uterino y endometrio pero también de las posibles infecciones genitales. Por su eficacia y economía se ha extendido mundialmente creándose asociaciones y sociedades científicas que se ocupan de esta materia. Pero además la citología diagnóstica por punción-aspiración o arrastre de células en cavidades y órganos constituye otro método diagnóstico generalizado universalmente y unido estrechamente a la anatomía patológica en el estudio de células y de tejidos tanto normales como patológicos y especialmente de procesos cancerosos. No es motivo de este discurso analizar sus bondades y limitaciones plenamente demostradas en numerosas revisiones y publicaciones.

Una variante de la misma es la *citología en medio líquido* que sustituye la toma de muestras por extensión y arrastre del material biológico por otro consistente en la deposición del mismo en un medio líquido logrando que la conservación de las células y su visión microscópica, previa centrifugación y tinción, pueda hacerse no solo más rápidamente sino también de modo más preciso.

Nuestro interés en este momento es atraer la atención de Uds. hacia otra nueva tecnología diagnóstica que con el nombre de *Biopsia lí-*

*quida* ha irrumpido con fuerza en la investigación y en la medicina en estos últimos años.

El término etimológico de biopsia procede del griego y sirve para definir un procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra total o parcial de tejido para ser examinada al microscopio por un médico especialista. Se conocen numerosas variantes de la biopsia que escapan del objeto del análisis presente.

Sin embargo el utilizar el término *biopsia* para el novedoso procedimiento diagnóstico que vamos a analizar adolece de un defecto terminológico que no queremos dejar de llamar la atención por cuanto la muestra de la que se parte para estos estudios no solo son células circulantes en sangre sino fundamentalmente proteínas o fragmentos de ácidos nucleicos (ADN, ARN, proteínas) producto de la destrucción de células o de la secreción y vertido al plasma hemático de elementos producidos por las propias células o sus componentes y excretados al torrente circulatorio en la sangre (exosomas). Hoy sabemos que tan solo en 2 ml de plasma hemático se almacenan más de 10.000 copias de DNA procedente de células normales pero también copias, en mucho menor número, del genoma de células cancerosas originadas en una neoplasia que en ocasiones esta todavía oculta (Dawson SJ, 2013) Además las células cancerosas muertas (apoptóticas) liberan numerosos fragmentos de DNA y RNA así como de exosomas con proteínas específicas producto de mutaciones anómalas que también son detectables en el plasma facilitando el estudio diagnóstico o pronóstico de una determinada neoplasia así como su posible control terapéutico (Beihson M. 2015).

Esto deja ya de ser ciencia ficción y se inicia dentro de la rutina clínica especialmente en oncología, utilizándose a modo de nuevos biomarcadores tumorales. El número de moléculas mutantes localizables en un DNA tumoral es muy variado extendiéndose desde amplificaciones a deleciones, translocaciones mutaciones punto u otras anomalías del DNA solo presentes en ellas y específicas como biomarcador de una determinada neoplasia. Un mundo de nueva tecnología se ha abierto en estos últimos años alrededor de esta tecnológica que ya encuentra utilidad clínica en casos como el carcinoma de

células grades del pulmón en que la presencia de mutaciones activas del EGFR son un indicador específico para el tratamiento con la molécula diana *Gefitinib* (Iresa) (inhibidor específico del EGFR). Bien es cierto que este análisis es también posible mediante muestras de tejido obtenido a partir de biopsias convencionales pero no siempre ellas están disponibles en enfermos multitratados y/o en fase de aparente remisión clínica (Hirose *et al.* 2016).

Las expectativas que ofrece esta nueva tecnología es extraordinaria y abre puertas a un procedimiento poco invasivo (muestra de sangre) que permitirá la monitorización del enfermo oncológico en toda su evolución clínica con una precisión superior a la disponible en la actualidad mediante el estudio de los tejidos o de la citología.

La industria farmacéutica y numerosos laboratorios de diagnóstico se encuentran inmersos en la aplicabilidad de este proceso que tiene unas expectativas comerciales incalculables y ya existen kits comercializados que ofrecen resultados interesantes más allá de los propios ensayos clínicos.

A nuestro juicio esta tecnología se aleja de los departamentos de anatomía patológica clásicos pero mantiene su vigencia en un encuadre coordinado de un Centro Diagnóstico de Patología (CDP) en que la muestra sólida (tejido) y la líquida encuentren un adecuado tratamiento multidisciplinario. Esto nos lleva a considerar la nueva postura del patólogo en relación con la investigación.

### ***La patología en la investigación científica aplicada a la clínica***

El problema del nuevo patólogo no solo es técnico y metodológico sino también conceptual y se precisa hacer un nuevo diseño de sus conocimientos y forma de trabajar que sea tan eficaz para nuestro tiempo como fueron para el suyo las autopsias de Virchow. Podemos discutir si la sub-especialización es un bien o un mal, pero lo que no es discutible es su necesidad. La idea de que un solo patólogo pueda ser experto en el diagnóstico diferencial de procesos hematológicos como son los linfomas, la patología dermatológica, la nefropatología o los

tumores del sistema nervioso pasa del ridículo para alcanzar la sublimidad del absurdo. La dificultad estriba en disponer de especialistas competentes que mantengan suficientes conocimientos de anatomía patológica general trabajando en equipo y discutiendo dudas y posibilidades de diagnósticos diferenciales con sus propios colegas de forma multidisciplinar.

En la era de la medicina de precisión, la elegibilidad de ciertos pacientes para ensayos clínicos esta basada en los perfiles histológicos, inmunohistoquímicos y moleculares. Un diagnóstico histopatológico adecuado es en general el requisito primero para la entrada de un enfermo en un ensayo clínico sobretodo ante nuevos fármacos y tumores infrecuentes. También lo es para conocer con exactitud la regresión tumoral y la respuesta terapéutica.

La precisión de los estudios con biomarcadores ha ganado tal aceptación en la oncología clínica que se ofrece como arma decisiva en los nuevos ensayos clínicos buscando dianas terapéuticas en las que el patólogo con gran frecuencia ha de confirmar la fiabilidad de un nuevo biomarcador.

También el control de la calidad requerida para los biobancos a los que previamente hacíamos referencia, dentro del marco de la información clínica digitalizada, resulta esencial la presencia del patólogo para asegurar su viabilidad, integridad, correcta recogida y conservación de las muestras biológicas o tejidos normales o patológicos.

El patólogo como responsable de la muestra tisular debe velar por la integridad del proceso de funcionamiento de los biobancos, disponiendo de los medios analíticos adecuados para asegurar la buena calidad de la muestra crio-conservada y responsabilizarse de su buen uso.

Frente a estas situaciones de progresivo enriquecimiento científico de la patológica también debemos destacar algunas técnicas, que aun siendo importantes, han cedido protagonismo. Me refiero especialmente a el uso del microscopio electrónico y su declinar como útil de innovación científica. Entre los años 1960 y 2000 se puso especial énfasis en alcanzar visualizar los tamaños moleculares de la organiza-

ción de la materia viva gracias a la amplificación que se obtiene mediante la microscopía electrónica logrando tamaños de medida del angstrom. La longitud de onda de los electrones que se utilizan en los microscopios electrónicos es de alrededor de 0.5 angstroms lo que permite visualizar estructuras moleculares. Sin embargo lo complejo y costoso de esta tecnología unido a la falta de dinamismo que ofrece la imagen estática, ha perdido terreno y competencia ante la versatilidad que se obtiene con las técnicas de biología molecular en que la imagen estructural se pierde pero emerge la estructura génica (técnicas de FISH, PCR, Secuenciación convencional y masiva, etc.).

### ***La investigación científica en anatomía patológica: una experiencia personal***

Señalaba en la introducción de este discurso que siendo de carácter conceptual entendemos que también debe tener un contenido básico emparejado con la actividad científica desarrollada por el académico durante su vida científica o profesional. Así han sido los discursos pronunciados por anteriores colegas académicos.

La investigación científica es pareja de la actividad profesional y docente en un académico universitario. En este sentido durante toda mi larga vida universitaria he tratado de conjugar estas tres facetas del modo más armónico posible y en base a las disponibilidades económicas y técnicas disponibles buscando también impregnar de esta posición filosófica a mis colegas y discípulos. En realidad no se puede enseñar si no se investiga y ambas situaciones no solo están emparejadas sino obligadamente son interdependientes (Cajal 1920, López Piñero 1992, López Merino 2011, Marcos A. 2015).

Permitan volver nuevamente a hacer referencia a mi discurso de entrada en esta Institución hace más de 15 años. Quien tenga la bondad de revisar tal disertación observará cómo entonces dedicamos una parte del mismo a las investigaciones que entonces estábamos llevando a término sobre un poco frecuente tumor de la infancia y adolescencia pero también del adulto conocido históricamente como

sarcoma de Ewing en memoria de uno de los fundadores de la oncopatología americana y descrito por vez primera hace aproximadamente un siglo (La primera descripción de este tumor tuvo lugar en 1919 cuando James Ewing comunicó sus observaciones en la New York Academy of Medical Sciences).

Como es lógico no volvemos a revisar cuanto entonces creíamos representaban los últimos avances en el conocimiento de esta neoplasia. Transcurridos estos años hemos tenido la fortuna académica de poder continuar nuestras investigaciones sobre esta neoplasia gracias a disponer de medios técnicos y del soporte de un grupo de jóvenes investigadores que me acompañan con ilusión y dedicación en esta apasionante labor.

Debo además reconocer un hecho muy significativo que quiero hacer público en estos momentos: es mi agradecimiento a la Universitat de Valencia, a la Facultad de Medicina y al Departamento de Patología que han permitido continuar investigando tras mi obligada jubilación académica, primero como profesor emérito y actualmente en condición de profesor honorífico. No es el momento de debatir el papel de los profesores eméritos y honoríficos en la universidad española, tema que debería abordarse en esta RAMCV, pero sí es evidente que con la jubilación se pierde un importante caudal científico y docente del que no está sobrada la ciencia y la universidad en España. Fomentar el número de profesores eméritos y honoríficos y su disponibilidad para continuar activos es una asignatura pendiente en este país.

¿Qué avances se han producido en el mejor conocimiento del sarcoma de Ewing y de la familia de tumores de células redondas emparejadas con el mismo, en estos años? Haré una breve descripción de lo más relevante y en alguno de los cuales también hemos participado dentro de grupos internacionales colaborativos financiados por la Unión Europea (PROTHEST y EUROBONET) por organismos nacionales (FISS, Carlos III) y organizaciones sin ánimo de lucro (AECC, FIVO).

## ***La familia de sarcomas de Ewing y Ewing-like desentrañados gracias a la genética molecular***

El sarcoma de Ewing (PNET) y la familia de sarcomas de células redondas que semejan un Ewing (Ewing like tumors) constituyen una nueva faceta de los sarcomas infantiles pero también del adulto, que en estos últimos años ha adquirido cierto protagonismo atendido un comportamiento clínico más agresivo que el propio ES, además de poseer caracteres morfológicos y genéticos distintos.

Sobre estas categoría de neoplasias nos ocupamos ya en el discurso de entrada a esta RAMCV en el año 2001 y hemos seguido investigando hasta el momento presente, buscando desentrañar una de las patologías tumorales más interesantes en el mundo de los sarcomas. La clínica nos venía avisando sobre la existencia de tumores que eran catalogados como ES pero tenían un comportamiento más agresivo apareciendo además en áreas extraóseas y respondiendo mal a la terapia propia de este sarcoma. Morfológicamente también nuestro grupo había ya descrito en los años 80 y más recientemente (Lombart Bosch, 1978, 2004) la existencia de variantes de ES, con caracteres morfológicos y ultra-estructurales distintos del ES convencional. La posibilidad de nuevos estudios genéticos y moleculares así como de secuenciación masiva han permitido en estos últimos años aclarar esta situación reconociendo nuevas entidades tumorales de sarcomas que semejando un Ewing tienen una naturaleza genética y una clínica diferente al mismo tiempo que se confirma la heterogeneidad estructural y genética del mismo sarcoma de Ewing.

El diagnóstico de todos ellos depende de la correcta integración clínico-radiológica, histológica, inmunohistoquímica y la detección de reorganizaciones génicas específicas en cada uno de ellos (Italiano *et al.*, 2012; Machado *et al.*, 2013; Antonescu, 2014; Puls *et al.*, 2014; Smith *et al.*, 2015). Hemos reconocido al menos tres tipos distintos histológicos e inmunohistoquímicos de ES: el llamado ES clásico o convencional, el PNET (Tumor Neuroectodérmico Periférico) y la variante atípica antes mencionada. Si bien la caracterización histológica e inmunohistoquímica de los dos primeros es relativamente sencilla con métodos morfológicos, no ocurre lo mismo con el grupo



de tumores más atípicos cuya morfología y expresión inmunohistoquímica es heterogénea por lo que se requiere el uso de técnicas complementarias, para poderlos caracterizar correctamente como son las determinaciones moleculares (Llombart-Bosch *et al.*, 2009).

Además la indicada variante atípica de ES posee algunas particularidades histológicas e IHC similares a otras neoplasias células pequeñas lo cual hace su tipificación extremadamente difícil si no se emplean las ya citadas técnicas de genética molecular (Machado *et al.*, 2016). De hecho, cualquier tipo de sarcoma de células redondas y pequeñas (SRCS) que exprese la translocación recíproca del gen EWSR1 con un miembro de la familia de genes ETS responde a una variante genético molecular del mismo, debiendo ser considerado perteneciente a la extensa familia de sarcomas de Ewing (ESFT).

Además existen otros SRCS con apariencia clínica y estructural de ES pero con el gen EWSR1 reordenado con genes distintos a la familia ETS. Ellos han sido considerados como “Ewing like sarcomas” (ELS) sin mayor especificación, aunque para nosotros son variantes moleculares de la misma familia de ES (ESFT). En este contexto hay que señalar a un pequeño grupo de SRCS con morfología de ES que poseen reordenación del gen FUS, en lugar del gen EWSR1, teniendo como par trastocado, genes de la familia ETS como son los genes ERG o FEV y por tanto deben ser también incluidos dentro de los ESFT (Llombart-Bosch *et al.*, 2009; Machado *et al.*, 2009; Fletcher *et al.*, 2013; Antonescu 2014.)

Las nuevas técnicas de diagnóstico molecular han permitido además tipificar el grupo de sarcomas con células redondas y pequeñas morfológicamente semejantes a los ESFT pero cuya expresión genética no corresponde con ninguno de ellos. Son los llamados sarcomas indiferenciados de células redondas (undifferentiated SRCS) (Kawamura-Saito *et al.*, 2006; Graham *et al.*, 2012; Italiano *et al.*, 2012; Pierron *et al.*, 2012; Choi *et al.*, 2013; Machado *et al.*, 2013; Antonescu, 2014; Cohen-Gogo *et al.*, 2014; Kajtar *et al.*, 2014; Haidar *et al.*, 2015; Gambarotti *et al.*, 2016; Le Guellec *et al.*, 2016; Liao *et al.*, 2016; Yoshida *et al.*, 2016). Conocemos ahora la existencia de al menos dos nuevos grupos de tumores malignos con células pequeñas

que semejando a los EFST son consecuencia del producto de fusión de otros genes distintos (CIC y BCOR sarcomas), representando por tanto entidades biológicas y patológicas diferentes a la de los sarcomas de Ewing y sus múltiples variantes ya indicadas (Machado *et al.*, 2016) Ello viene complementado por una cierta diversidad clínico-patológica y con ello la necesidad de una aproximación y respuesta terapéutica diferente.

En el momento actual conocemos con seguridad la existencia de dos grupos de sarcomas, segregados de los ETSF, respondiendo a reorganizaciones génicas tipo CIC/DUX4 y BCOR/CCNB3. Además debemos reconocer que aún persisten sarcomas indiferenciados de células pequeñas cuya caracterización molecular no está lograda y por tanto ofrecen un sugestivo terreno de investigación clínico patológica y molecular.

En resumen en la actualidad debemos considerar las siguientes familias de sarcomas de células redondas y pequeñas que antes incluíamos globalmente bajo la denominación de sarcoma de Ewing y en la actualidad se han extendido a EFST y a ES-like sarcomas:

- *Familia de sarcomas de Ewing con translocación EWSR1 o FUS.*
- *“Ewing-like sarcomas” con fusión génica CIC/DUX4 o reordenación CIC.*
- *“Ewing-like sarcomas” con fusión génica BCOR-CCNB3 o reordenación BCOR.*
- *Otros sarcomas de células redondas pequeñas indiferenciados en el momento actual. Sin una caracterización génica.*

No es este momento ni tampoco lugar par extenderse en la descripción detallada de cada uno de estos grupos de tumores. Hay numerosas publicaciones recientes que se ha ocupado del temas, entre las cuales se encuentran las de nuestro grupo a donde referimos los interesados en este apasionante análisis (Machado *et al.*, 2015, 2016). Lo que hemos querido traer a su consideración es como en unos años (aproximadamente los últimos 15 años) el conocimiento sobre estos tumores se ha clarificado de un modo que era impredecible, gracias

al empleo de nuevas tecnologías de análisis molecular. Tenemos la seguridad que las nuevas tecnologías emergentes como la secuenciación masiva, las técnicas de CRIPS y otras aún más recientes completarán el conocimiento de esta familia de tumores malignos de células redondas y pequeñas que describiera James Ewing hace ahora casi un siglo (1919).

Para nosotros el poder haber vivido y ser parte de esta apasionante aventura científica, gratifica espiritualmente el trabajo que hemos podido llevar adelante en estos años de continuada investigación. Por ello quiero y debo también agradecer la importante colaboración prestada por el pequeño grupo de patólogos que se han implicado en estos estudios: concretamente los Drs. Isidro Machado, Francisco Giner, Empar Mayordomo, Samuel Navarro y los biólogos moleculares, Antonio Pellin, José Antonio López Guerrero, Lara Navarro y Gema Nieto. Especial mención merece en este momento el Prof. Amando Peydró cuyas aportaciones en microscópica electrónica han sido pioneras en España. A todos ellos mi reconocimiento por cuanto me han permitido durante todos estos años, mantener abierto el espíritu y la intranquilidad investigadora.

### **La salud en el siglo XXI: los nuevos retos de la medicina**

Este capítulo nace con la misma preocupación a la que hacía referencia al hablar de la investigación científica, y también es producto de la observación ganada gracias a la actividad académica que ha tenido lugar en esta RAMCV durante el transcurso de los 7 años que Uds. me han encomendado ejercer la presidencia de la Institución. Las consideraciones que les voy a esbozar son tanto producto de los planteamientos nacidos de los discursos, conferencias, simposios, mesas redondas, etc. tenidos en la RAMCV. No les extrañe por tanto encontrar reflexiones que Uds. mismos hicieran en anteriores ocasiones y que se vertieron en esta misma tribuna.

Sería fácil escribir páginas y páginas con una lista de los posibles cambios y “revoluciones” que van a ocurrir en medicina y en sus especialidades como es el caso de la anatomía patológica, en las próxi-

mas décadas. Es probable que casi la mitad de las predicciones en tal lista nunca tendrán lugar, pero también es probable que el otro cincuenta por ciento si lo tengan. ¡El problema es saber que cincuenta por ciento es el acertado!

Dada nuestra escasa capacidad para predecir el futuro, quizás el mejor recurso sería adoptar la filosofía de Heráclito (2400 a.C.) cuando dijo: *Nada es permanente, todo es mutable; solo el cambio mismo es permanente*. Tratemos de diseñar posturas y orientaciones que acepten y abracen el cambio, que estimulen el intercambio entre departamentos, instituciones y países. Programas que inculquen la certeza de que, al menos, el cincuenta por ciento de lo que “sabemos” es incierto y fluctuante. Si además conseguimos imbuir el concepto de que el auténtico papel del patólogo hoy es el de un médico que junto con el cirujano, anestesista, internista, radiólogo y un largo etcétera, está allí para prestar un servicio al enfermo, entonces la anatomía patológica como también las otras especialidades tendrá futuro y los clínicos continuarán solicitando nuestra ayuda.

La salud en general y la medicina en particular está experimentando grandes transformaciones en este siglo XXI y su devenir en el próximo futuro está basado en condicionantes que dependen en buena medida de las nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas. En la actualidad hemos pasado de una medicina tradicional basada en el diagnóstico a través de los síntomas y signos clínicos (el clásico método anatómico-clínico) a una medicina apoyada en la evidencia de los hallazgos de laboratorio, la imagen radiológica o endoscópica para pasar a una medicina personalizada y predictiva que busca encontrar mediante nuevos biomarcadores dianas terapéuticas individualizadas para cada enfermedad y cada sujeto enfermo.

Aunque ello es deseable como enfermo, existen también otras situaciones a considerar como nuevas exigencias en la salud pública. A continuación me atrevo a comentar alguna de ellas tratando de encontrar lugares de confluencia para ambas necesidades requeridas tanto de la salud poblacional como por la medicina asistencial. Entendemos que no solo se trata de curar sino también de proteger la salud y prevenir la enfermedad.

Vamos a referirnos a algunos de ellos.

- El crecimiento global de la población mundial y el envejecimiento poblacional en el entorno español y de la Comunidad Valenciana.
- La postura de la sociedad y la medicina ante las llamadas “*Enfermedades crónicas no transmisibles*” pero también frente al nacimiento y renacimiento de viejas y nuevas patologías infecto-contagiosas.
- La salud mental, su impacto y abordaje socio-sanitario.
- La investigación científica: mirado al futuro desde el pasado, como base imprescindible del progreso en medicina.
- Los nuevos retos de la ética en el ejercicio de la medicina y los derechos del enfermo.
- La salud pública y universal como necesaria aproximación social: ¿En qué medida es sostenible el actual sistema de salud?

Un ejemplo de lo que debatimos se encuentra en la llamada *biología de sistemas* aplicada a la salud y la medicina, considerada como modelo válido para la predicción, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades gracias a los recientes conocimientos sobre genética y biología molecular orientada a la medicina predictiva, al hallazgo de nuevos biomarcadores, a la puesta a punto de las terapias personalizadas y a la naciente nanotecnología. Esta *biología de sistemas* surge como consecuencia de la llamada “era postgenómica”, en la que se integran los conocimientos acumulados en numerosas redes y bases de datos disponibles al mundo científico tanto sobre el ser humano como de los otros seres vivos, y en los que se interrelaciona de modo sinérgico los distintos niveles de organización de la materia viva: génico, genómico, de regulación, biología celular, fisiología, evolución, medio ambiente, etc. Las estrategias de la biología de sistemas se entiende como una combinación de aproximaciones “omic”, integración de datos, modelización y biología sintética y en su aplicación a una salud global.

Hay un hecho incuestionable: nos enfrentamos a una universalización de la salud en todas sus facetas y por lo tanto hemos de conside-

rar la sanidad del próximo futuro bajo el prisma de “*One World one Health*” (Un mundo, una salud).

### ***El crecimiento global de la población mundial y el envejecimiento poblacional en el entorno español y de la Comunidad Valenciana***

La población mundial en este año 2016 está calculada en 7.500 millones de habitantes con un proyección progresiva hasta el año 2050 aproximadamente de 10.000 millones. (BLOG ENVEJECIMIENTO EN-RED, 2016). Para España las estadísticas del Instituto Nacional de Estadística ofrecen en este año 2016 un dato de población de 46.438.442 de los cuales 42.019.525 son españoles y 4.418.898 extranjeros domiciliados en España.

La población valenciana es una población adulta-envejecida. El proceso de envejecimiento, iniciado a mitad de la década de 1980, se ha ralentizado desde el año 2000 con la llegada de importantes flujos inmigratorios de personas en edades jóvenes y adultas. Estos flujos parecen haberse alterado a partir del año 2009 como consecuencia de la crisis económica que sufrimos. La provincia de Valencia concentra el 51% de la población, la de Alicante el 37% y la de Castellón el 12%. El total de población de la Comunitat Valenciana, a fecha 1 de enero de 2016, alcanza la cifra de 4.953.482 personas, de los cuales 852.559 son extranjeros, representando el 16,2% del total. Además la evolución de la fecundidad en nuestra Comunitat ha seguido una evolución similar al resto de España, el Indicador Coyuntural de Fecundidad se ha situado desde 1982 por debajo del nivel de reemplazo generacional, es decir ha sido inferior a 2,1 hijos por mujer. (*Expansiondatosmacro.com*) (Fernández JL, Parapar L, y Ruiz M, CSIC-2016).

El pasado mayo tuvo lugar en Ginebra la 69ª Asamblea Mundial de la Salud, convocada por la OMS (Organización Mundial de la Salud). Allí se aprobó la “Estrategia y plan de acción mundiales sobre el envejecimiento y la salud 2016-2020” El documento recoge las iniciativas que los diversos actores (la propia OMS, otros organismos del

sistema de Naciones Unidas, los gobiernos de los estados miembros, y las asociaciones y organizaciones nacionales e internacionales interesadas), deberán desarrollar en los próximos lustros, primero dentro del plan de acción aprobado (2016-2020) y posteriormente en el Decenio del Envejecimiento Saludable (2020-2030). El documento base fue el *Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud*, publicado en 2015, con las aportaciones de importantes organizaciones de personas mayores, organizaciones de la sociedad civil implicadas, organizaciones internacionales y asociaciones profesionales. Dicho informe propone un modelo conceptual para el envejecimiento saludable, definido como «el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez».

Para ello se traslada a todos los agentes y actores implicados una serie de objetivos estratégicos:

- *Compromiso para adoptar medidas sobre el envejecimiento saludable en cada país.*
- *Creación de entornos adaptados a las personas mayores.*
- *Armonización de los sistemas de salud con las necesidades de las personas mayores.*
- *Fomento de sistemas sostenibles y equitativos para ofrecer atención a largo plazo (domiciliaria, comunitaria e institucional).*
- *Mejora de los sistemas de medición, seguimiento e investigación en materia de envejecimiento saludable.*

Volviendo a la situación en España podemos considerar como socialmente positivo el vivir muchos años, constatando que la expectativa de vida (EV) de la mujer es mayor de 82 años y la del varón de 78 años. Actualmente España ya se encuentra entre los cinco países de la Unión Europea con mayor número de personas de edad avanzada y entre los cinco países del mundo con población más envejecida. Además existe una feminización del envejecimiento pues las mujeres tienen mayor longevidad aunque también una mayor prevalencia de enfermedades crónicas y discapacidades que los hombres.

La evolución ascendente de la EV no implica necesariamente que todos los años de vida en los que se incrementa este indicador sean

años en buen estado de salud. En este sentido, la elaboración de índices del estado de salud de la población, como la esperanza de vida libre de incapacidad (EVLI) y la esperanza de vida en buena salud (EVBS) se diferencian en que los años de vida se ponderan por la percepción subjetiva del estado de salud de las personas, en lugar de ponderarlos por los años de discapacidad o de enfermedad crónica.

Hemos por tanto de considerar la *senescencia* como un envejecimiento orgánico patológico asociado a enfermedad y no necesariamente unida a la vejez fisiológica motivada por la edad: es decir se puede ser viejo pero no senecto. De otro modo: diferenciamos una *vejez fisiológica y otra vejez patológica*. Reconocemos que los límites entre ambas son imprecisos. Una buena parte de las enfermedades que la OMS reconoce como *crónicas no comunicables (non communicable diseases)* entre nosotros también conocidas como *enfermedades crónicas no transmisibles* corresponden a procesos de larga evolución y son responsables de un 80% de las causas de fallecimientos en personas de más de 65 años.

Si trasladamos esta situación a las principales enfermedades crónicas que afectan a los mayores de la Comunitat Valenciana ellas son: la diabetes, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, problemas degenerativos como la artrosis, los dolores de espalda, el insomnio y trastornos psiquiátricos como la depresión. Añadamos que el cáncer en la tercera edad tiene una especial significación no solo por su alta incidencia sino por cuanto gracias al diagnóstico precoz y los nuevos tratamientos disponibles se ha transformado también en una enfermedad crónica.

El compromiso del Consell con los mayores, ha sido recogido en los objetivos de los *III Plan de Salud de la Comunitat (2010-2016)* y del *IV Plan de Salud de la Comunitat Valenciana (2016-2020)*, donde se contemplan priorizar las intervenciones dirigidas a mejorar la salud de los grupos sociales y los colectivos más desfavorecidos y vulnerables, entre otros, aquellos que por razones de edad, discapacidad o dependencia más lo necesitan. Haciendo realidad este compromiso la Conselleria de Sanitat ha propiciado el desarrollado de la *Estrategia de Envejecimiento Activo de la Comunitat Valenciana*. La Estra-



tegia se estructuró en 4 grandes áreas de actuación que se resumen en los siguientes apartados:

- *Impulsar la coordinación y colaboración institucional, gobernanza y participación social.*
- *Formación e investigación sobre el envejecimiento, sus repercusiones en salud y posibilidades de mejora.*
- *Incrementar la promoción, protección y prevención.*
- *Fomentar la atención integral a los problemas de salud.*

Han transcurrido tres años desde que participamos como RAMCV en la presentación del proyecto. Este es uno de los retos de la Sanidad para el próximo futuro en los que esta RAMCV deberá también implicarse.

### ***La postura de la sociedad y la medicina ante las llamadas “Enfermedades crónicas no transmisibles” y frente a la emergencia y re-emergencia de viejas y nuevas patologías infecto-contagiosas***

El envejecimiento de la población mundial y de la nuestra misma, como hemos visto, plantea problemas sociales y de salud como retos importantes para afrontar los próximos años. A ello hay que añadir dos problemas que también están relacionados con este: el primero es de carácter social reconociendo las desigualdades existentes en la sociedad y el segundo relativo a los costes financieros necesarios para mantener la sostenibilidad del sistema de bienestar y la sanidad global.

La Organización Mundial de la Salud ha hecho suya la problemática de las llamadas enfermedades crónicas no transmisibles como el gran reto de la sociedad de bienestar pero también de las enfermedades transmisibles infecto-contagiosas que de modo global pueden afectar a regiones de la población mundial con una naturaleza esporádica o incluso epidémica. Los recientes ejemplos del virus Ebola o del Zika surgen como llamadas de alarma ante un mundo globalizado y sin fronteras reales. La infección por el virus HIV del Sida ha sido en los últimos años del pasado siglo y comienzos del presente un claro ejem-

plo de las patologías infecto-contagiosas emergentes que se sucederán probablemente en los próximos años y frente a las que la sociedad debe estar preparada. (Martín Moreno JM, 2013).

También hemos de considerar el resurgir de viejas patologías que en apariencia estarían controladas en países como el nuestro pero que la inmigración de poblaciones del tercer mundo, aparecen de nuevo en nuestro entorno. Un ejemplo es el incipiente aumento de la tuberculosis entre la población inmigrante. También hemos de tener presente la diferencia de hábitos, culturas y religiones que esta nueva población trae consigo y que en países vecinos está ya produciendo graves desequilibrios sociales.

El panorama se complica cuando constatamos que la recuperación económica en nuestro país y en la Comunidad Europea no logra alcanzar una dinámica que nos aleje de la crisis recientemente vivida y que todavía esta lejos de concluir.

Es importante insistir en la educación para la salud y en la adquisición de hábitos saludables que la sociedad debe hacer suyos desde la infancia. Esto solo se logra mediante acciones en las escuelas, colegios y universidades. Es decir durante la educación básica, la educación general y la universitaria. También el entorno familiar debe jugar un gran protagonismo. Cuidar y promocionar estos parámetros son esenciales para el futuro de la sociedad.

Uno de los problemas que hoy adquiere mayor vigencia en la población es la obesidad y el sedentarismo. Este problemas se va a acentuar en los próximos años si no se toman medidas para controlarlo. Lo mismo podemos señalar de otros hábitos que están implantándose en la sociedad como es el alcoholismo juvenil con la cultura del botellón y la droga-adicción. Alcohol y drogas junto a sedentarismo y obesidad constituyen un cóctel explosivo que amenaza el futuro de la sociedad y el equilibrio de su salud mental y física.

Cómo proporcionar hábitos saludables a la población y estimular una cultura positiva frente a la desinformación actual por parte de algunos medios de comunicación y de las extensas redes sociales presen-

tes en internet, es un reto que todos debemos tener presente por cuanto incide directamente en la salud.

Esta es lo que debemos considerar como prevención primaria. También hay que añadir a ella, el mantener un calendario de vacunaciones que cubra desde la infancia la mayor posible de enfermedades infecto contagiosas. Algunas más recientes como la la vacuna frente al HPV en las niñas adolescentes, resulta ser una necesidad imprescindible para disminuir el cáncer cervical uterino.

La mayoría de las llamadas enfermedades crónicas no transmisibles como son la patología cardiovascular (hipertensión y arteriosclerosis) diabetes, patología respiratoria y cáncer tienen su origen relacionado en la alimentación inadecuada (también vulgarmente llamada comida basura o de low cost), la contaminación del medio ambiente y la adquisición de hábitos insalubres como es el consumo de tabaco y el alcohol.

El enfoque futuro de la salud ha de tener fundamentalmente una naturaleza preventiva y por tanto estar basada como ya hemos indicado en la educación, solo de este modo serán abordables las patologías que conjugan una población envejecida cada vez más numerosa y con un alto consumo sanitario, con otra población disminuida numéricamente y precozmente abocada a procesos patológicos como consecuencia de una forma de vida insalubre.

Las recomendaciones de los organismos internacionales (WHO, FAO, OPS, CICR, UNICEF, UNESCO, UICC, MSF, etc.) indican cómo abordar estos temas de forma simultáneamente al mismo tiempo de modo horizontal y global, es decir supranacional. La globalidad no solo es geográfica sino también se refiere a actuaciones comunes tratando de lograr un equilibrio social y la disminución de las desigualdades existentes tanto internas, dentro de la propia nación, como internacionales entre los distintos mundos económicos y culturales (sociedades avanzadas y tercer mundo).

Para lograr este objetivo es necesario hacer converger las distintas vías que la investigación científica nos ofrece, aprovechando las oportunidades provistas por las nuevas tecnologías. Se trata no solo de

investigar para descubrir sino también innovar para conseguir un valor social añadido y de utilidad práctica. Por ello se necesita integrar estamentos y áreas de conocimiento distintos aproximando epidemiólogos, biólogos, ingenieros, físicos, matemáticos junto con biotecnólogos y médicos, acercándolos a las ciencias sociales y la economía. Solo de tal forma se logrará cumplimentar los retos que la salud y la medicina del siglo XXI demandan (Sharp P, 2014).

Esta nueva filosofía aplicada a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las distintas enfermedades es un hecho en buena parte ya logrado en los países desarrollados pero está ausente en la mayoría de los países en desarrollo. Para alcanzar estas metas no solo necesitan implicarse los gobiernos nacionales y las organizaciones supranacionales sino también la sociedad civil que debe intervenir generosamente mediante acciones de voluntariado y con donaciones económicas, permitiendo materializar estos proyectos.

Últimamente se ha generalizado el concepto de “empoderamiento para la salud” (empowerment for health) como un proceso mediante el cual las personas adquieren un mayor control sobre las decisiones y acciones que afectan a su salud. Se ha establecido también una distinción entre el empoderamiento para la salud del individuo y el de la comunidad. Es importante recordar alguna de estas posturas por cuanto hacen referencia a la responsabilización que social y individualmente todos debemos posicionarnos ante la salud personal y comunitaria hoy y en el próximo futuro. (Martín Moreno JM, 2016).

El empoderamiento para la salud individual se refiere principalmente a la capacidad del individuo para tomar decisiones y ejercer control sobre su vida personal. El empoderamiento para la salud de la comunidad supone que los individuos actúen colectivamente con el fin de conseguir una mayor influencia y control sobre los determinantes de la salud y la calidad de vida de su comunidad, siendo éste un importante objetivo de la acción comunitaria para la salud. La definición dada en la Carta de Ottawa de 1986 es que la promoción de la salud *“consiste en proporcionar a la gente los medios necesarios para mejorar la salud y ejercer un mayor control sobre la misma”*. Las áreas de acción que propone la Carta de Ottawa son: construir

políticas públicas saludables, crear ambientes que favorezcan la salud, desarrollar habilidades personales, reforzar la acción comunitaria, reorientar los servicios de salud.

Los principios básicos para la promoción de la salud general han sido elaborados por la Organización Mundial de la Salud basados en los siguientes principios (51ª Asamblea Mundial de la Salud, 1998):

*“Asegurar que el ambiente que está más allá del control de los individuos sea favorable a la salud. Combinar métodos o planteamientos diversos pero complementarios, incluyendo comunicación, educación, legislación, medidas fiscales, cambio organizativo y desarrollo comunitario. Aspirar a la participación efectiva de la población, favoreciendo la autoayuda y animando a las personas a encontrar su manera de promocionar la salud de sus comunidades. Aunque la promoción de la salud es básicamente una actividad del ámbito de la salud y del ámbito social, y no un servicio médico, los profesionales sanitarios, especialmente los de atención primaria, deben desempeñar un papel importante en apoyar y facilitar la promoción de la salud”.*

### ***La salud mental, su impacto y el abordaje socio-sanitario***

Hablar de salud mental es reconocerla como una parte importante, sino central, de la salud individual y de la población.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud mental como *“un estado de bienestar en el cual el individuo es consciente de sus propias capacidades, puede afrontar las tensiones normales de la vida siendo capaz de trabajar de forma productiva y fructífera y está en condiciones de hacer una contribución a su comunidad”.* Por tanto dentro de las consideraciones efectuadas precedentemente nos hemos de referir también a la promoción y cuidado de la salud mental como un pilar básico de la sociedad en los próximos años. Es imprescindible hacer efectivos los múltiples proyectos que desde distintas agencias internacionales, nacionales y comunitarias se ha propuesto para buscar soluciones a un problema que afecta a una población infantil y adulta cada vez más numerosa.

En nuestra intervención con motivo de la apertura del Curso Académico de la RAMCV en este año 2016, nos ocupábamos de los grandes retos que la salud tiene en la España actual. Insistimos entonces en que la promoción de la salud con particular atención a la salud mental y la educación para la salud en general, aunque aparentemente distintas, están estrechamente ligadas ya que la educación para una vida saludable incluye, en un amplio contexto, la prevención primaria tanto física como mental del niño del adolescente y del anciano. Señalábamos cómo todo esfuerzo vertido, por los poderes públicos y la sociedad en general en este tema, será siempre insuficiente pero también rentable, ya que contribuyen a prevenir desequilibrios sociales, enfermedades y además conduce a una vida laboral más activa, permitiendo una sociedad más sana y armónica.

Sabemos que existe una alta prevalencia de los trastornos mentales (Alrededor del 20% de la población sufrirá un problema de salud mental a lo largo de su vida). También se constata la reaparición de viejos junto a nuevos problemas, como por caso los relacionados con la violencia (no sólo la de género), el acoso escolar y laboral, el consumo de drogas en adolescentes, el paro, la pobreza y también otros riesgos específicos en la población creciente de emigrantes y refugiados.

Los trastornos mentales afectan en España a un millón de niños y adolescentes y 1,6 millones está en una situación de riesgo, según los datos expuestos en *El libro blanco de la psiquiatría del niño y del adolescente*, patrocinado por la Fundación Alicia Koplowitz. A ello se une en base a los informes de la OMS, más de un 20% de las personas que pasan de los 60 años de edad sufren algún trastorno mental y el 6,6% de la discapacidad en ese grupo etario se atribuye a trastornos mentales y del sistema nervioso. Estos trastornos representan en la población anciana un 17,4% de los años vividos con discapacidad. La demencia y la depresión son los trastornos neuro-psiquiátricos más comunes.

También los trastornos de ansiedad afectan al 3,8% de la población de edad mayor y los problemas por abuso de sustancias psicotrópicas, casi al 1%; asimismo, aproximadamente una cuarta parte de las muertes por daños auto infligidos corresponden a personas de 60 años de edad o mayores.

La estrategia del Ministerio de Sanidad para la salud mental hace unos años tuvo un planteamiento exhaustivo para enfrentar con eficacia las necesidades en este campo. Sin embargo actualmente no todas las comunidades autónomas presentan una estrategia específica implantada y vigente para abordar este tipo de patologías.

En nuestra Comunidad se han elaborado estrategias muy minuciosas, la última recientemente, pero su implementación es todavía escasa debido a las desigualdades de recursos disponibles. El pasado día 14 de diciembre se firmó, con la presencia del Molt Honorable President de la Generalitat un “Pacto por la Salud Mental”, entre la Conselleria de Sanidad Universal y la Conselleria de Igualdad y Políticas Inclusivas, para lograr una integración real de los recursos socio-sanitarios imprescindibles, con especial énfasis a los trastornos mentales graves crónicos y la discapacidad, contando con las asociaciones de familiares y usuarios.

Es deseable que se doten los recursos financieros precisos para hacer realidad este proyecto y se tenga también presente la necesidad de la investigación tanto sobre las causas (estudios en genética, neurociencias, factores epigenéticos, etc.) como de la terapéutica y de los programas asistenciales.

### ***La investigación científica: mirado al futuro desde el pasado, como base imprescindible del progreso en medicina***

Se atribuye a Unamuno el haber pronunciado la famosa frase del “*¡Que inventen ellos!*” en la que tratando más que criticar las políticas científicas de la época, sería una burla a los investigadores que “*luchan por clasificar lo inclasificable, que creen captar con sus métodos y fórmulas el secreto de la vida, alejándose cada vez más de ella*”, como relata Josep Eladi Baños profesor de Farmacología en la Universidad Pompeu y Fabra, autor de diversos trabajos histórico-médicos, en la revista *Quark*, 2007.

En realidad Unamuno no pronunció la famosa frase sino que la recogió en el ensayo *El pórtico del templo* publicado en 1906. En esta obra el es-

critor reflejaba el pensamiento de otros intelectuales de la época, como Ganivet, Azorín o Maeztu, que en lugar de apostar por el progreso científico, desconfiaban de cualquier tipo de avance técnico. Para el filósofo Carlos París, (*El pensamiento de Unamuno y la ciencia positiva*. Arbor, 1952), parte de su explicación subyacía en el rechazo que el filósofo sentía por el materialismo, considerándolo una de las derivas del racionalismo mal entendido, y por tanto de la ciencia, un exceso que sería rechazable en el contexto de su doctrina filosófica.

Insistiendo en ello el eminente novelista vasco en su ensayo sobre el *Cientificismo*, (*Ensayos*, 1942-1951) señalaba: «*Es el cientificismo (fe ciega en la ciencia) una enfermedad de que no están libres ni aun los hombres de verdadera ciencia, sobre todo si ésta es muy especializada, pero que hace presa en la mesocracia intelectual, en la clase media de la cultura, en la burguesía del intelectualismo. Es muy frecuente en médicos e ingenieros, desprovistos de toda cultura filosófica. Y admite muchas formas, desde el culto a la locomotora o al telégrafo hasta el culto a la astronomía flammarionesca. Los felices mortales que viven bajo el encanto de esa enfermedad no conocen ni la duda ni la desesperación. Son tan bienaventurados como los librepensadores profesionales.*»

Ha transcurrido un siglo desde que se expresaran estas ideas. Estamos en la actualidad discutiendo sobre las prometedoras esperanzas así como de los riesgos de la aplicación práctica del conocimiento del genoma, y de las innovadoras técnicas de la biología molecular aplicada a la medicina que los analistas económicos creen están situadas dentro de las llamadas “innovaciones radicales” o “tecnologías perturbadoras” (*disruptive technologies*) (Christensen CM, 2016). Es decir son técnicas cuyo impacto va más allá de lo económico y se extiende a los ámbitos social, institucional y moral.

Es preocupante y hasta desalentador constatar una y otra vez el escaso interés que la ciencia despierta en muchos de nuestros conciudadanos. Nuestra sociedad llegó tarde a la revolución científica y si bien eso ya no tiene remedio por fortuna se ha avanzado mucho en este aspecto. Sin embargo, hasta ahora el progreso lo han encabezado una comunidad relativamente pequeña de académicos e investiga-



dores. Entre ellos, los hay muy destacados y compiten ventajosamente con los mejores del mundo, aunque todavía son pocos para lograr una sustancial mejora de la ciencia en España, la cual podemos considerarla aún modesta e insuficiente para una nación cuya economía que se encuentra a uno de los más altos niveles dentro del rango mundial en base a su PIB. Los Presupuestos Generales del Estado de 2016 destinaron 6.519 millones de euros a la I+D tanto civil como militar. La inversión en ciencia retrocedió una década, al ser inferior a la proyectada en los Presupuestos Generales del Estado de 2006, donde se situó en 6.545 millones de euros.

Será necesario como menos en este próximo futuro triplicar la inversión que en estos momentos se dedica a la investigación científica por parte de la administración pública, aproximadamente del 1,25% del PIB. Estamos en los niveles más bajos de la Comunidad Europea, semejando a países como Portugal o Grecia. Además hace falta hacer una mejor información con los medios de comunicación e introducir importantes mejoras fiscales (por caso una ley de mecenazgo) para que en la sociedad se despierte un mayor interés hacia la investigación científica y aumente sustancialmente el patrocinio financiero procedente tanto de la industria, como de la banca y de las fundaciones privadas.

Recientemente se ha publicado por la Fundación Lilly (2016) un estudio que considero fundamental sobre el estado de la investigación científica y la universidad en España. Me refiero a la obra *“Reflexiones sobre la Ciencia en España. Como salir del atolladero”* editada por José Antonio Sacristán y José Antonio Gutiérrez Fuentes. No es momento para detallar las importantes aportaciones que se describen en la misma, si bien deben considerarse de modo pormenorizado ya que conciernen al futuro del país tal y como estamos analizando en el presente discurso.

Existen numerosas disyuntivas que plantea la situación actual de la investigación científica además de los factores económicos que ya hemos comentado.

A mi juicio es fundamental tener presente que sin investigación biomédica no existe una clínica de calidad. El ser un buen clínico no solo consiste en ser un buen especialista con la atención directa al enfermo sino que además precisa de una formación continuada y trabajar con base a un pensamiento científico que se materialice en proyectos de investigación o en ensayos clínicos en los cuales no solo sea partícipe sino también protagonista. El compartir la cama del enfermo o el quirófano con la mesa de laboratorio o con el quirófano experimental permite adquirir y transmitir un pensamiento científico de la enfermedad, de cómo diagnosticarla tratarla o prevenirla.

Hoy es evidente que una buena parte de la investigación clínica está soportada por la industria farmacéutica y se orienta a obtener logros directos mediante numerosos ensayos clínicos que en buena medida buscan analizar la bondad de una determinada prueba diagnóstica o una medicación. No niego su interés y necesidad, siempre y cuando la investigación médica y su soporte financiero no dependa contunadamente de ella. Los Institutos de Investigación Clínica Hospitalaria y las demás fundaciones de investigación, necesitarían tener menor dependencia de este tipo de investigación aplicada. Para lograrlo resulta necesario establecer una mejor racionalización de costos, por unidades analíticas aplicables en todas las fases de la clínica asistencial que serviría también para que en ellas se incluyera la financiación de los proyectos científicos del centro hospitalario en donde el enfermo está siendo tratado. Obviamente las ayudas a la ciencia también han de provenir de organismos estatales y de fundaciones civiles no estatales nacionales y europeas.

La coexistencia de la “ciencia y la tecnología” resulta primordial en medicina ya que esta conjunción permite conocer mejor los sistemas biológicos, cómo funcionan los tejidos y órganos, prevenir determinadas desviaciones patológicas y detectándolas precozmente poder curarlas.

La investigación científica es necesariamente cooperativa. No se puede investigar en un mundo aislado. En este aspecto la Comunidad Europea esta desarrollando los proyectos de investigación interdisciplinarios con la participación obligada de distintos laboratorios y

países lo cual ha sido fundamental para el mejor desarrollo científico en nuestro medio (*Investigación e Innovación. Comprender las políticas de la Unión Europea* [http://europa.eu/pol/index\\_es.htm](http://europa.eu/pol/index_es.htm)). La experiencia personal vivida con programas concedidos por la EU como TUBAFROST, PROTHEST, EUROBONET O EUROCAN-PLARTFORM así como los proyectos que se abren en el panorama *Horizonte 2020* son muy positivos y esperanzadores debiendo servir para fortificar la investigación científico médica en España y en el ámbito de la Comunidad Valenciana.

No solo se trata de favorecer la llamada “*Big Science*” con proyectos de ámbito mundial como “Proyecto BRAIN” de neurociencias, “Proyecto HUMAN GENOMA” o “Proyecto CANCER MOONSHOT” lanzados en estos últimos años por el gobierno de Estados Unidos, sino también los que podríamos llamar “*Small Science*” frente a la “*Big Science*” ya que son entre estos últimos donde se mueve la mayoría de las investigaciones del medio clínico asistencial en nuestro entorno.

El criterio de “proximidad” deberá también primar en la investigación comprometiendo de un modo más atractivo y directo a la sociedad civil, que ve en sus propios instigadores y en los centros geográficamente próximos el fruto de un posible esfuerzo financiero. Además resulta imprescindible una adecuada comunicación con los medios de difusión y las redes sociales para educar científicamente a la sociedad.

### ***Los retos de la ética en el ejercicio de la medicina***

Una de las misiones de las Reales Academias de Medicina desde sus orígenes fundacionales es velar por la ética médica y su aplicación en el enfermo. Nuestros estatutos señalan la obligación de “*Contribuir al estudio y promoción de la investigación y asistencia de la Medicina y Ciencias afines, así como de la Ética profesional y Bioética en la Comunidad Valenciana.*”

En el momento presente la relación médico-enfermo esta contenida en el *Código de Deontología Médica (Guía de ética médica)* que el

Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos aprobó y pone a disposición de todos ellos con base al conocido código hipocrático. El Código de Ética y Deontología Médica fue aprobado en 1978 al amparo de la Constitución de 1976, reconociendo la necesidad de regular los colegios profesionales y el ejercicio de los profesionales habiendo sido actualizado en sucesivas ocasiones.

No es objeto del presente discurso debatir sobre este mandato profesional sino confirmar nuestro acuerdo en su contenido y en la necesidad de su cumplimiento aceptando los principios de la deontología médica, que han de inspirar y guiar la conducta profesional en todos sus aspectos.

La Bioética es una disciplina relativamente joven, bautizada con ese nombre por el bioquímico estadounidense Van Rensselaer Potter en 1970, aunque se sabe que ya en 1927 el pastor y teólogo alemán Fritz Jahr había usado la palabra para describir las relaciones del ser humano con los demás seres vivos (Pérez Tamamyó, 2015).

Como fruto de la investigación en la Bioética y en la Ética Médica se han desarrollado una serie de instrumentos que le permiten al profesional de la salud identificar, estudiar y resolver de la mejor manera posible los dilemas éticos que se presentan en la práctica cotidiana. Como el uso de la información genética, la investigación en seres humanos con enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y la línea divisoria, muchas veces borrosa, entre el tratamiento necesario y el excesivo, también llamado “encarnizamiento terapéutico”, en las unidades de cuidados intensivos. Problemas de esta naturaleza han sido tratados en nuestra Institución y deberán seguir siendo analizados en el futuro (Caturra JM, 2012).

Merecen resaltarse en este contexto la aportación de esta RAMCV con los múltiples peritajes que los académicos efectuamos a demanda de la Administración de la Justicia así como de la Consejería de Sanidad para dilucidar casos de ética profesional denunciados por una posible inadecuada práctica médica. La Institución se siente comprometida con la defensa de una ética profesional y mantiene su compromiso con la sociedad de velar por ella.

*La salud pública y universal como necesaria aproximación social:  
¿En qué medida es sostenible el actual sistema de salud?*

La Ley General de Sanidad de 1986 inició el proceso de transformación del sistema de Seguridad Social en un modelo tipo Sistema Nacional de Salud, definido en su artículo 44.2 como el conjunto de los Servicios de Salud de la Administración del Estado y de los Servicios de Salud de las CC. AA. en los términos establecidos en la presente Ley identificando como principios fundacionales, la universalidad en el acceso, la descentralización en la gestión, la equidad en el acceso a los servicios y prestaciones, la financiación pública y la participación social.

En el año 2013 por encargo del Consejo Asesor de Sanidad constituyó un Grupo de trabajo para analizar la sostenibilidad del Sistema de Nacional de Salud analizando las dificultades y desequilibrios existentes a nivel nacional y en las comunidades autónomas y para bordar las medidas pertinentes que contribuyeran a la mejora de la calidad y eficiencia de la gestión así como a mantener la cohesión, equidad, igualdad entre los españoles teniendo especial consideración a la financiación del sistema, los recursos humanos y a la investigación. Aunque han transcurrido unos años el documento tiene vigencia en la actualidad.

Previamente y sin ánimo de triunfalismos ni demagogias, hemos de considerar, cómo algunos estudios internacionales sitúan nuestro Sistema Nacional de Salud entre los más avanzados del mundo. Así lo confirma un reciente (2016) informe Bloombarg, compañía estadounidense de software financiero, que ha revelado que el español es el tercer sistema sanitario más eficiente del mundo. Este informe mide la eficiencia de los sistemas sanitarios bajo tres prismas: esperanza de vida, gasto en salud per cápita y peso relativo del gasto sanitario sobre el PIB. De esta manera, nuestro país se sitúa en la parte alta de la tabla.

El reto ahora es mantenerse en esa tercera posición y para ello tendrá que enfrentarse ante las nuevas tendencias y desviaciones que padece el Sistema Nacional de Salud (SNS), que como hemos visto

en nuestro análisis previo están relacionados con el envejecimiento de la población, las enfermedades crónicas no transmisibles, las adquisición de hábitos poco saludables como el tabaco, alcoholismo, obesidad, la constante introducción de nuevas tecnologías e instrumentaciones científicas y también el coste añadido de las nuevas medicaciones nacidas de las terapias dirigidas y la llamada medicina personalizada.

Cómo conjugar esta situación es tremendamente complejo. La división autonómica de la sanidad en España hace más complicado el poder establecer criterios comunes de equidad entre los ciudadanos considerando además la importante variación del gasto sanitario entre las comunidades autonómicas y el distinto grado de financiación de las mismas.

Los datos procedentes del Observatorio de Sostenibilidad en España (*Observatorio de la sostenibilidad SOS16*) son muy preocupantes. Textualmente señalan: *“En 2014 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad perdió un 35,6% de su presupuesto. En 2015 su presupuesto creció tan solo un 0,7% y en 2016 un 3,6 Según la OCDE (Health DATA). España seguirá a la cola del gasto sanitario en relación al PIB de los países más industrializados del mundo de aquí al año 2030. Continuábamos en 2014 con ratio superior (370 médicos/100.000 hab.) a la media de la UE (332 médicos/100.000 hab.). Entre 2014 y 2015 España ha mejorado ligerísimamente en la ratio de pacientes por médico de atención primaria en todas las CC. AA. Sin embargo, harían falta casi 142.000 enfermeros más en el sistema sanitario para alcanzar la media europea (811 enfermeros/100.000 hab. en 2014). La evolución del número de profesionales de enfermería es francamente negativa entre 2014 y 2015. La ratio española es de 508 enfermeros/100.000 habitantes”*.

Añadamos cómo el presupuesto per cápita nacional para sanidad (media de las CC. AA.) es de 1.289€ con notables variaciones entre comunidades con máximos en País Vasco (1.564€) y mínimos en Baleares (1.003€). La Comunidad Valenciana se encuentra también en niveles mínimos de financiación por debajo de la media nacional.

Como consecuencia de estos desequilibrios el Sistema Sanitario Público Autonómico se ve precisado a gastar por encima de los presupuestos autorizados por los propios parlamentos autonómicos, necesitando periódicamente operaciones extraordinarias de saneamiento del déficit acumulado.

Una preocupación respecto a la situación del sistema público de salud la comparten cada vez más españoles. Así lo indican los últimos datos del barómetro que elabora el Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS en noviembre, 2016), revelando que la sanidad preocupa al 13,6 por ciento de los españoles. Por otro lado, el informe que se elaboró recientemente después de la investidura del nuevo Gobierno también desvela que las noticias sobre avances médicos y el sistema de salud en general son las opiniones que concentran el mayor interés de los españoles.

Aspecto también neurálgico es el riesgo a un deterioro de la oferta de los servicios sanitarios públicos determinando la privatización de algunos de los mismos siguiendo modelos de gestión pública-privada. Es imprescindible responsabilizar más a la sociedad en general y al ciudadano en particular del cuidado por la salud incluyendo en ello la corresponsabilidad del gasto. Está siendo ya perceptible cómo las restricciones presupuestarias presentes y las previsibles de los próximos años condicionen un menoscabo, tanto de la inversión en tecnologías, como de las rentas salariales de los profesionales sanitarios, con perjuicio de la instrumentalización general de las políticas orientadas a corregir las desigualdades sociales en el abordaje de la salud.

Añadamos a todo esto la imprescindible incorporación de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas obligadas por la necesidad de una constante renovación de los equipos de diagnóstico por la imagen, de la cirugía intervencionista, cirugía robotizada y de las diversas técnicas quirúrgicas convencionales o más avanzadas (prótesis, trasplantes de órganos, robótica, nanotecnología) que se encuentran en vía de continua expansión. Para abordar con éxito este reto se precisa no solo mantener una formación continuada de los miembros de los equipos de sanidad (médicos, técnicos especialistas, enfermería) sino también nuevas inversiones tecnológicas que precisan un costoso

mantenimiento cuando no su sustitución por otros instrumentos más sofisticados y técnicamente mejores. La ingeniería biomédica es una especialidad de futuro hospitalario lo mismo que se introducido la digitalización de historias clínicas y la existencia de programas de tratamiento de datos en bases de datos compartidas para todos los hospitales del sistema de salud pública.

La tarjeta sanitaria digitalizada en forma de carnet de identidad personal deberá ser una realidad en un próximo futuro para todos los españoles independiente de su condición social o del ámbito geográfica donde viva. Ella ahorrará costos en tratamientos y técnicas diagnósticas y redundará en beneficio del ciudadano agilizando su atención médica.

También debe tenerse presente nuevas áreas de especialización en medicina incorporándolos no solo a la investigación clínica, como antes hacíamos referencia, sino también en los equipos asistenciales médico-sanitarios. Los equipos y unidades asistenciales deberán adquirir una mayor flexibilidad con la rápida incorporación de las nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas y también del *know-how* en como cumplimentarlas.

La medicina se ha despersonalizado de un modo preocupante. Los hospitales han ganado en tecnología y comodidad hotelera pero han perdido en humanización. Al mismo tiempo los requisitos legales que exige la administración y solicita el enfermo, han condicionado una medicina defensiva que se plasma en la mayor lentitud de la asistencia con obstáculos que difícilmente comprende el clínico y tampoco el propio ciudadano. La libertad plasmada en el consentimiento informado exime al médico de responsabilidades y ofrece una seguridad al enfermo que no siempre responde a la realidad del acto asistencial en el día a día.

Previsiblemente estos problemas se acrecienten en los próximos años, produciendo un distanciamiento entre el ciudadano y su entorno sanitario, que si bien técnicamente será más efectivo, también causará un mayor costo social y humano, con el riesgo de perder más la calidad exigible globalmente al actual sistema nacional de salud.



## **Conclusiones: un camino por andar en una senda ya marcada. El futuro de la anatomía patológica y la medicina**

Hemos tratado de hacer una revisión de los problemas que la salud y la medicina tienen en la actualidad siendo previsible que los mismos se incrementen en los próximos años, pero también hemos esbozado algunas posibles soluciones.

La historia reciente de la medicina nos muestra cómo en estos dos siglos los avances diagnósticos y terapéuticos han sido tan espectaculares que eran difícilmente imaginables. Posiblemente esto también ocurra en los próximos decenios. La medicina ha pasado de ser un arte a ser una ciencia como en repetidas ocasiones hemos tenido oportunidad de constatar en esta RAMCV. Las nuevas tecnologías a las que hemos hecho referencia han contribuido a esta transformación tan radical como esperanzadora.

Quiero terminar volviendo a la Patología como Anatomía Patológica sobre la que basábamos la primera parte de este discurso haciendo un bosquejo de lo que ha representado a través de la historia de la RAMCV y de lo que entendemos son los patólogos en la actualidad, pero también cómo se prevé serán en el próximo futuro en el contexto de una medicina globalizada más compleja.

Precisemos que en esta nueva situación el patólogo deberá aplicar las nuevas tecnologías disponibles con protocolos diagnósticos estandarizados siguiendo las directrices de las sociedades profesionales nacionales o internacionales y con estrecha interacción entre el clínico, cirujano, radiólogo y biólogo molecular y en su caso el oncólogo (International Collaboration on Cancer Reporting, ICCR). Esto resulta imprescindible ya hoy día en buen número de cánceres.

La digitalización de la imagen y la mayor sub-especialización, permitirá rápido intercambio de muestras con objeto de disponer sin restricción, de segundas opiniones dadas por expertos.

La estandarización de los controles de calidad aplicados como norma de laboratorio son demanda necesaria para el trabajo de rutina histológica y para las técnicas de inmunohistoquímica o biología mole-

cular. Por ello la acreditación con las normas tipo ISO 15189 entre otras, deberán ser operativas en todos los laboratorios hospitalarios.

Pero ante todo el patólogo deberá ser un buen comunicador tanto con el clínico como en su caso con el enfermo.

Es primordial la participación del patólogo en la investigación y en los ensayos clínicos que se deben unir a la disponibilidad de biorepositorios en biobancos, mediante una acertada cooperación entre los distintos especialistas/investigadores en términos de equidad y respeto del trabajo de cada miembro del equipo. Un trabajo con equipos cooperativos nacionales e internacionales ha demostrado ser un valor añadido e imprescindible para el futuro de la ciencia biomédica.

Es indudable que la anatomía patológica mantendrá vigencia y protagonismo dentro del contexto asistencial, al incorporar las nuevas tecnologías y continuará siendo esencial en la aplicación de los venideros métodos diagnósticos.

Esperamos que este sea un futuro esperanzador para la salud y la medicina en este siglo XXI. Estamos persuadidos que la RAMCV también jugará un papel protagonista en este reto como lo ha venido ya haciendo durante 185 años.

## Bibliografía consultada

ACKLAND M, CHOI BC, PUSKA P. Rethinking the terms non-communicable disease and chronic disease. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 838.

*ACTION Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Non communicable Diseases*. Geneva: World Health Organization; <http://www.who.int/nmh/Actionplan-PC-NCD-2008.pdf> 2008.

*ANALES de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana* 2015.

ANTONESCU C. Round cell sarcomas beyond Ewing: emerging entities. *Histopathology* 2014; 64: 26-37.

BALLESTER R, BUJOSA F, OLAGÜE G. *Colección histórico-médica de la Facultad de Medicina de Valencia*, Valencia, Cátedra e Instituto de Historia de la Medicina, 1976.

BEIHSOON M. *Cancer World* 12, 2015.

BENLLOCH NAVARRO R. *Avatares históricos de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana* (notas para su historia) RAMCV 2002.

*BLOG envejecimiento en-red*. Instituto Nacional de Estadística. 2016.

BOEHM D. Applications and Issues of the Human Genome Project <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guide/human/>.

BOMBÍ JA. Número de autopsias clínicas y correlación clínico-patológica. *Rev. Esp Patol*, 37, 5: 2004.

BOSMAN FT, LEHR HA. Quality in pathology: how good is good? An introduction. *Virchows Arch* 468, 1: 2016.

CAJAL y la medicina valenciana de su tiempo 1883-1887, 5-21 de diciembre de 1983, Valencia, Cultura Universitaria popular, 1983.

CANCER Genome Project | Sanger Institute: <http://www.sanger.ac.uk/science/groups/cancer-genome-project>

CARTA de Ottawa para la promoción de la Salud, Canadá, 1986.

CATURLA, JM. Discurso de ingreso académico de número RAMCV 2012.

CASAÑ Y RIGLÁ J. ROMAGOSA GOTZENS J. Resultado de las autopsias cadavéricas, y de los análisis de los vómitos, diarrea y sangre de los coléricos asistidos en el Hospital del refugio de Valencia, 1854. *Boletín del Instituto Médico Valenciano*, 1867.

CASAÑ Y RIGLÁ, J. Historia de una enfermedad terminada con la muerte en el espacio de once horas. *Boletín del Instituto Médico Valenciano* 1846; 2: 129.

CRISTHENSEN CJ. *The Innovator's Dilemma* (Management of Innovation and Change) 2016.

CHOI EYK, THOMAS DG, MCHUGH JB *et al.* Undifferentiated small round cell sarcoma with t (4;19) (q35;q13.1) CIC-DUX4 fusion: a novel highly aggressive soft tissue tumor with distinctive histopathology. *Am. J. Surg. Pathol.* 37, 1379-1386: 2013.

COHEN-GOGO S. , CELLIER C. , COINDRE J. M *et al.* Ewing-like sarcomas with BCOR- CCNB3 fusion transcript: a clinical, radiological and pathological retrospective study from the Société Française des Cancers de L'Enfant. *Pediatr. Blood Cancer*, 61, 2191-2198: 2014.

DECLARACIÓN de Jakarta sobre la promoción de la salud en el siglo XXI, Indonesia, 1997.

DAWSON JL,BIGGS H, RUEDA OM, CHIN SF, DUNNING MJ, GALE D, FORSHEW T, MAHLER-ARAUJO B, RAJAN S, HUMPHRAY S, BECQ J, Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2013 Mar 28; 368 (13): 1199-209.

DEL RÍO-HORTEGA P. Arte y artificio de la ciencia histológica. “Residencia”. *Revista de la Residencia de estudiantes*. Madrid 1933; 6: 191.

EL libro Blanco de la Psiquiatría del Niño y del Adolescente. Fundación Alicia Koplowitz, 2014.

ELADI BAÑOS J. Cien años de ¡que inventen ellos! una aproximación a la visión unamuniana de la ciencia y la técnica. *Quark*, 39. 40: 2007.

EUROBONET <http://www.eurobonet.org/>. European Union. EuroBonet Project. Contract N°: 018814.

EUROCANPLATFORM European Project Contract N° 260791: <http://ecancer.org/institute/eurocanplatform/tumour-markers.php>

FELDMAN MD. Beyond morphology: Whole slide imaging, computer-aided detection, and other techniques. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 758.

FERRER VIÑERTA E. Sarcoma en las tuberosidades de la tibia derecha. *El Siglo Médico* 23, 518: 1876.

FERRER O, MARCANO F. Anatomía patológica digital. Control de calidad y pato-informática *Rev Esp Patol* 2009, 42: 85.

FLETCHER CD, HOGENDOORN P, MERTENS F *et al.* *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press. 2013.

FRESQUET JL. La práctica médica en los textos quirúrgicos del siglo XVIII. *Biblid* 22, 271: 2002.

GAMBAROTTI M, BENINI S, GAMBERI G *et al.* CIC-DUX4 Fusion-Positive Round Cell Sarcomas of soft tissue and bone: a single institution morphologic and molecular analysis of 7 cases. *Histopathology* 15, 7: 2016.

GLOBAL Status Report on non communicable diseases 2010. Geneva: WHO, [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_full\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf) 2011.

GLOBAL Status Report on non-communicable diseases. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization 2011.

GONZÁLEZ-SANTANDER R, GONZÁLEZ-SANTANDER MARTÍNEZ M. *La escuela histológica española*. Ediciones Universidad de Alcalá, 2002.

GRAHAM C, CHILTON-MACNEILL S, ZIELENSKA M *et al*. The CIC-DUX4 fusion transcript is present in a subgroup of pediatric primitive round cell sarcomas. *Hum. Pathol.* 2012; 43: 180-189.

HAIDAR A, AREKAPUDI S, DEMATTIA F *et al*. High-grade undifferentiated small round cell sarcoma with t(4;19) (q35;q13.1) CIC-DUX4 fusion: emerging entities of soft tissue tumors with unique histopathologic features –a case report and literature review. *Am. J. Case. Rep.* 16, 87-94: 2015.

HIROSE T, FUJITA K, KUSUMOTO S *et al*. Association of pharmacokinetics and pharmacogenomics with safety and efficacy of gefitinib in patients with EGFR mutation positive advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2016; 93: 69.

HISTORIA natural de la célula: su estudio en el organismo humano.

HORIZONTE 2020 <http://www.eshorizonte2020.es/que-es-horizonte-2020>.

HUMAN Brain Project. <https://www.braininitiative.nih.gov/>.

HUMAN Tissue Act UK. [www.hta.gov.uk/policies/storage-human-material-teaching-schools-and-colleges](http://www.hta.gov.uk/policies/storage-human-material-teaching-schools-and-colleges) 2004.

ITALIANO A, SUNG YS, ZHANG L *et al*. High prevalence of CIC fusion with double- homeobox (DUX4) transcription factors in EWSR1-negative undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 51, 208: 2012.

INFORME *Bloomberg*: U. S. Health-Care System Ranks as One of the Least-Efficient. America is number 50 out of 55 countries that were assessed <https://www.bloomberg.com/news/articles/2016-09-29/u-s-health-care-system-rank> 2016.

*INFORME mundial sobre el envejecimiento y la salud.* OMS, Ginebra 2015.

INVESTIGACIÓN e Innovación. Comprender las políticas de la Unión Europea. [http://europa.eu/pol/index\\_es.htm](http://europa.eu/pol/index_es.htm).

ISO15198: 2003 ligada al PIS (*Pathology Informatic System*).

KAJTÁR B, TORNÓCZKY T, KÁLMÁN E. *et al.* CD99-positive undifferentiated round cell sarcoma diagnosed on fine needle aspiration cytology, later found to harbour a CIC-DUX4 translocation: a recently described entity. *Cytopathology* 25, 129: 2014.

KAWAMURA-SAITO M, YAMAZAKI Y, KANEKO K *et al.* (2006). Fusion between CIC and DUX4 upregulates PEA3 family genes in Ewing-like sarcomas with t(4;19) (q35;q13) translocation. *Hum. Mol. Genet.* 15, 2125: 2006.

KROL A. Liquid biopsies for early detection of cancer. *Inside Diagnostics World*, 1, 11: 2016.

LAUBY B *et al.* Body Fatness and Cancer Viewpoint of the IARC Working Group *New Engl J Med*; 375, 8: 2016.

LE GUELLEC S, VELASCO V, PEROT G. *et al.* ETV4 is a useful markers for the diagnosis of CIC- DUX4 round cell sarcomas: A study of 110 cases including mimicking lesions. *Abstract, USCAP Meeting 2016.*

LIAO ICH, LI WS, HUANG HY. BCOR-CCNB3 sarcoma of soft tissue with round and spindle histology: A study of 4 cases highlights the pitfall of mimicking poorly differentiated synovial sarcoma. *Abstract, USCAP Meeting 2016.*

LIM SS, VOS T, FLAXMAN AD, DANAEI G *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2001, 380. 2010.

LLOMBART A. Una nueva aplicación del carbonato de plata de Río Hortega: tinción de terminaciones nerviosas. *Rev. Esp. de Biol.* 57, 1934.

LLOMBART-BOSCH A. *De la Patología Estructural a la Patología Molecular. Un ensayo sobre la Anatomía Patológica del siglo XX y su proyección futura.* Discurso de recepción Académico de número. RAMCV Valencia 2001.

LLOMBART-BOSCH A, MACHADO I, NAVARRO S *et al.* Histological heterogeneity of Ewing's sarcoma/PNET: an immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support. *Virchows Arch.* 455, 397: 2009.

LLOMBART Rodríguez A. *Necrológica (1905-1997).* Real Academia de Medicina Valencia, 12 de Marzo de 1998.

LÓPEZ-GUERRERO JA, RIEGMAN PH, OOSTERHUIS JW *et al.* TuBaFrost: access rules and incentives for a European tissue bank. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2924.

LÓPEZ PIÑERO JM, BUJOSA F, TERRADA ML. Clásicos españoles de la Anatomía Patológica anteriores a Cajal. *Cuadernos valencianos de Historia de la Medicina y de la Ciencia XXI Serie B.* Valencia 1979.

LÓPEZ PIÑERO JM, TERRADA FERRANDIS ML. *Bibliografía Médica Valenciana (1490-1900)* vol. I, Libros y Folletos 1480-1800. RAMCV. Valencia 2004.

LÓPEZ PIÑERO JM, TERRADA FERRANDIS ML. Clásicos de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana (siglo XIX) RAMCV, 2006.

LÓPEZ PIÑERO JM. Los saberes médicos y su enseñanza, En: *Historia de la Medicina Valenciana*, Valencia, Vicent García Eds., 1992, vol. 3, pp. 9-127.

LÓPEZ PIÑERO JM. *La Facultad de Medicina de Valencia (1502-2002). Breve Historia de medio milenio.* Valencia, Universitat de València, 2002.



LÓPEZ M, RUIZ G, MIGUEL VEGA R. *Biología de Sistemas Informe de Vigilancia Tecnológica Genoma España*. Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid. (Genoma España) 2007.

LÓPEZ MERINO V. *La medicina como ciencia. Arte, ciencia y humanismo*. RAMCV DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO, 12 ABRIL 2011.

MACHADO I, NOGUERA R, PELLIN A *et al*. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumors: a comparative analysis of 560 cases with FISH and RT-PCR. *Diagn. Mol. Pathol.* ; 18, 189: 2009.

MACHADO I, CRUZ J, LAVERNIA J *et al*. Superficial EWSR1-negative undifferentiated small round cell sarcoma with CIC/DUX4 gene fusion: a new variant of Ewing-like tumors with locoregional lymph node metastasis. *Virchows Archiv*. 463, 837: 2013.

MACHADO I, NAVARRO S, LLOMBART-BOSCH A. Ewing sarcoma and the new emerging Ewing-like sarcomas: (CIC and BCOR- rearranged-sarcomas). A systematic review. *Histol Histopathol* 3, 1169: 2016

MAYORDOMO E, MACHADO I, GINER F, KRESSE SH, MYKLEBOST O, CARDA C, NAVARRO S, LLOMBART-BOSCH A. A tissue microarray study of osteosarcoma: histopathologic and immunohistochemical validation of xenotransplanted tumors as preclinical models. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 18, 453: 2010.

MARCOS A. La filosofía de la ciencia en España durante el siglo XX *Eikasía Revista de Filosofía*. Marzo 179, 2015.

MARTÍN MORENO JM. *La pandemia de enfermedades crónicas no transmisibles: Retos de salud pública y nuevos paradigmas en el siglo XXI*. RAMCV Discurso de recepción del Académico. 21 noviembre 2013.

MARTÍN MORENO JM. *El reto de la cronicidad El “empowerment” y otros conceptos básicos*. Ciclo de debate sobre salud pública RAMCV 2016.

MINDS WA. *Microscopes and Molecules. The first fifty years of the European Society of Pathology*. Springer Verlag Nature 2016.

MORENTE MM, MAGER R, ALONSO S *et al*. TuBaFrost 2: standardizing tissue collection and quality control procedures for a European virtual frozen tissue bank network. *Eur J Cancer*; 42: 2684-2691: 2006.

ROSENFELD N *Cancer Res*. Unit Cambridge, UK 2004.

MOCH H, BLANK PR, DIETEL M, *et al*. Personalized cancer medicine and the future of pathology. *Virchows Arch*. 460, 3: 2012.

MURTAZA M, DAWSON SJ, POGREBNIAK K. Multifocal clonal evolution characterized using circulating tumour DNA in a case of metastatic breast cancer Nature Communication 6: 8760 | [www.nature.com/naturecommunications](http://www.nature.com/naturecommunications) 2015.

ORGANIZACIÓN Mundial de la Salud. 51ª Asamblea Mundial de la Salud, 1998.

PARIS C. El pensamiento de Unamuno y la ciencia positiva. *Arbor*, 11, 23: 1952.

PARRA-MEDINA, R MAYAYO E ¿Hacia dónde vamos con la patología moderna? La patología personalizada. *Rev Esp Patol* 2016; 49: 205.

PÉREZ TAMAYO R. *Las transformaciones de la medicina*. El Colegio Nacional. México DF 2015.

PIERRON G, TIRODE F, LUCCHESI C *et al*. A new subtype of bone sarcoma defined by BCOR-CCNB3 gene fusion. *Nature Genet*. 44, 461: 2012.

PROTHEST European Union Project Contract n° Project contract no. LSHC-CT-2004-503036.

RAMÓN Y CAJAL S. *Manual de Histología normal y de técnica micrográfica*. Pascual Aguilar, Valencia, 1884.

RAMÓN Y CAJAL S. *Manual de Anatomía patológica general*. Barcelona, 1890.

RAMÓN Y CAJAL S. *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*. Dos volúmenes. Madrid 1913-1914.

RAMÓN Y CAJAL S. TELLO JF. *Manual técnico de Anatomía*. Madrid, 1918.

RAMÓN Y CAJAL S. *Reglas y Consejos sobre la Investigación Científica. (Los tónicos de las voluntades)*. 2ª ed. Imprenta Nicolás Moya. Madrid, 1920.

REPORT on EU-USA Workshop: How Systems Biology Can Advance Cancer Research (27 October 2008). *Mol Oncol* 2009; 3: 9-17.

RIEGMAN PH, DINJENS WN, OOMEN MH *et al*. TuBaFrost: uniting local frozen tumor banks into a European network, an overview. *Eur J Cancer*, 42, 2678: 2006.

RIEGMAN PH, J, DE JONG BWD, LLOMBART-BOSCH A. The Organization of European Cancer Institute Pathobiology Working Group and its Support of European Biobanking Infrastructures for Translational Cancer Research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 19, 4: 2010.

RIVAS MANZANO P, CHAVIRA RAMÍREZ CT, ORTIZ HERNÁNDEZ R. Adaptación de la técnica de impregnación argéntica de Llobart para la demostración de fibras nerviosas en cualquier tejido en cortes por parafina. *Int J Morphol*. 32, 973: 2014.

SAAD AJ. The future of pathology is now. *Arch Pathol Lab Med*. 138, 9: 2014.

SACRISTÁN JA, GUTIÉRREZ FUENTES JA. *Reflexiones sobre la Ciencia en España. Como salir del atolladero*. Fundación Lilly Union Editorial 2016.

SANDERSON WC, SCHERBOV S. Remeasuring Aging. *Science*, 329, 2010.

SCHATZ G. The faces of Big Science. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15, 423: 2014.

SHARP PA. Meeting global challenges: Discovery and innovation through convergence Integrate biology, physics, engineering, and social science to innovate Presidential adress. *Science*, 2014; 346: 6216.

SOLAZ ALBERT R. *Antecedentes y primeros años de la Real Academia de Medicina Valencia (1827-1841)*. Guía de las Guías de Valencia 1700-1975, Ajuntament de València, 2002.

*SOSTENIBILIDAD del Sistema Nacional de Salud*. Informe Consejo Asesor de Sanidad Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid 2013.

SOSTENIBILIDAD en España. SOS16. [www.observatoriodelasostenibilidad.com](http://www.observatoriodelasostenibilidad.com)

SPECHT K, SUNG YS, ZHANG L *et al*. Distinct transcriptional signature and immunoprofile of CIC-DUX4 fusion-positive round cell tumors compared to EWSR1-rearranged ewing sarcomas: Further evidence toward distinct pathologic entities. *Genes Chromosomes Cancer* 53, 622: 2014.

STORAGE of human material for teaching by schools and colleges.

TAYLOR CR. From anatomy to surgery to pathology: eighteenth century London and the Hunterian schools. *Virchow Archiv*, 457, 405: 2010.

TUBAFROST <http://www.tubafrost.org/research/indexeuro1.php>  
European Union Project Contract.

TURNBULL A *et al*. Hospital autopsy: Endangered or extinct? *J Clin Pathol* 68: 601: 2015.

UNAMUNO M. *Cientificismo, Ensayos*. 2. 509 Aguilar, Madrid. 1942-1951.

UNIVERSAL health coverage and social determinants of health Comment [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 382 Octubre 12, 2013.

URTUBEY REBOLLO L. *Histología*. Editorial Alhambra, Madrid, 1944.