

XVII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 21 DE OCTUBRE DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**EL HOMBRE LIBRE
(UN MODELO DE SALUD MENTAL)**

THE FREE MAN (A MODEL OF MENTAL HEALTH)

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

**DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO
DE LA VASCULOPATÍA DIABÉTICA**

***THERAPEUTICS TARGETS IN DIABETIC
VASCULOPATY***

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS FÉLIX SÁNCHEZ FERRER

Académico Correspondiente

EL HOMBRE LIBRE
(UN MODELO DE SALUD MENTAL
THE FREE MAN (A MODEL OF MENTAL HEALTH)

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

La libertad individual es un valor fundamental de salud mental que debe ser objeto de promoción y prevención. La libertad humana es una facultad mental unitaria, conexas con la razón, que funciona en tres secuencias (la elección, el autocontrol y la acción).

Se describe el perfil del hombre libre como el autor de una vida personal organizada en torno a un proyecto vital y una amplia temporalidad existencial, con una disposición muy favorable para el bienestar de sí mismo y de los otros.

La libertad social sólo puede ser efectiva en una cultura de libertad.

Abstract

The individual freedom is a basic value of mental health that must be aim of promotion and prevention. The human freedom is a mental unit faculty, attached to the reason, with a function distributed into three sequences (choice, self-control and action).

The profile of the free man is described as the author of a personal life organized on a vital project and a wide existential temporality, with a very favourable arrangement to the own well-being and other people's.

The social liberty can only be real in a free culture.

ya que estamos inmersos en una fase historicocultural donde casi nadie se libra de estar sujeto a una rígida programación de vida, acompañada del asedio de un sinfín de coacciones, intentos de manipulación, sobrecarga de estrés o distrés ocupacional y la influencia de falsos valores populares (disvalores y antivalores). Tales condiciones resultan poco propicias para que cada quien pueda gobernarse con autonomía.

He seleccionado tal cuestión básica de la salud mental para exponer en esta docta Casa en orden a su alto interés para la Medicina Preventiva y Social y su trascendencia a la relación médico-enfermo y, por consiguiente, a toda clase de especialidades médicas con actividad clínica. Los enfermos esperan de nosotros en esta perspectiva que les ayudemos a recuperar la libertad personal y/o la capacidad física, sin vulnerar su autonomía.

Dentro de la esfera sanitaria, la libertad es ante todo un valor positivo de salud mental, extensivo a la salud social, que puede ser objeto de promoción y estímulo, en el sentido de que cuanto más libre sea la persona, tanto más favorables son las condiciones para disfrutar de bienestar/satisfacción y mejorar su calidad de vida. Debe reconocerse que el término bienestar utilizado por la OMS para definir la salud no ha sido desmantelado a pesar de la lluvia de críticas que ha recibido. Por referirse el bienestar a un sentimiento, parece más adecuado sustituir este concepto por el de satisfacción, término mixto afectivo-cognitivo, que, por tanto, encierra la ventaja de poseer una referencia al conocimiento.

El doble acierto de la OMS al definir la salud como un estado de bienestar psíquico, físico y social suficiente ha consistido en distribuir la salud en tres planos y en dotarla de una vertiente positiva, cubierta por el nivel más o menos alto de bienestar o satisfacción, ya que hasta entonces se venía manejando sólo el criterio negativo proporcionado por la ausencia de enfermedad.

Un ingrediente imprescindible del bienestar/satisfacción y de la calidad de vida es el de poseer un caudal de libertad suficiente. La libertad es un bien de salud que, además de ser promocionable, debe ser objeto de prevención en sus escalones primario, secundario y terciario (esquema 1).

Cualquier trastorno mental de índole mórbida o patológica se acompaña del derrumbe parcial o global de la libertad individual, o sea, de la capacidad de autogobierno o autonomía. Por ello, se ha equiparado la psiquiatría a la patología de la libertad y el psiquia-

LIBERTAD Y SALUD MENTAL (SM)

-I-

A. PROMOCIÓN
DE SM

La libertad,
valor positivo
de SM *

Evaluación →

- Bienestar / Satisfacción
- Calidad de Vida

INDICADOR INDIVIDUAL
Y SOCIAL DE SM

- a) Plan de vida y aspiraciones.
- b) Solitud y alteridad.
- c) Actitud hacia sí mismo.
- d) Actitud ante los otros.
- e) Elecciones en relación con las oportunidades.
- f) Control personal.
- g) Decisiones y resolución.
- h) Control ambiental y capacidades asertivas familiar y ocupacional.
- i) Estado del microsistema, el mesosistema y el macrosistema.

* *Interés general para todos al prevalecer hoy un plan de vida sometido a la programación ajena y a la presión de las coacciones, la manipulación, el estrés ocupacional y los falsos valores populares (disvalores y antivalores)*

ESQUEMA 1. Primera parte.

LIBERTAD Y SALUD MENTAL (SM)

-II-

B. PREVENCIÓN
DE SM

- **PRIMARIA:**
Evitación de la opresión socioambiental (agente codeterminante de trastornos psíquicos).*
- **SECUNDARIA:**
 - a) Detección de la pérdida de autonomía parcial o total (denominador común de los trastornos psíquicos).
 - b) La precoz restauración de la autonomía con la mayor participación posible del enfermo en la planificación del tratamiento.
- **TERCIARIA:**
 - a) Relación médico -enfermo enmarcada en la autonomía.
 - b) Régimen asistencial inspirado en la libertad (la libertad como factor terapéutico y rehabilitador).

ESQUEMA 1. Segunda parte.

tra despliega su cometido terapéutico con el afán de restaurar la libertad en la vida psíquica del enfermo.

Existe, por otra parte, una nítida delimitación entre los conceptos de falta de independencia y falta de autonomía. El sujeto pierde la independencia cuando requiere el concurso de otra persona para realizar algunas actividades de la vida diaria, en tanto que la privación de autonomía se traduce en la pérdida de capacidad para gobernar la conducta propia.

No vamos a analizar aquí con detalle los elementos preventivos y asistenciales psiquiátricos en relación con la libertad. Baste con recordar el sistema de internamientos con aislamiento de antaño y cómo los modernos dispositivos y módulos de cuidados psiquiátricos están orientados hacia el mantenimiento y el cultivo de las conexiones del enfermo con el entorno sociofamiliar. En una escuela de especialización psiquiátrica por mí dirigida adoptamos el lema «la libertad como factor terapéutico». Yo mismo he hecho una breve historia de la reforma psiquiátrica contemplándola como un proceso de liberación progresiva del enfermo mental a lo largo de los tiempos, que ha culminado en un movimiento de desinstitucionalización.

Como revisaremos aquí con brevedad, pero de modo suficiente, el hombre libre es un modelo de salud mental válido para las dos vertientes de la salud: la positiva, en cuanto indicador que deba promocionarse, y la negativa, en cuanto bien de salud que exige unas veces protección y otras restauración o rehabilitación.

II

Hasta el siglo XVIII se hablaba de libre albedrío, una cuestión filosófico-metafísica circunscrita a la libertad moral. El salto del libre albedrío a la libertad fue motivado por la exigencia de la historia de ideas al acontecer la sustitución dieciochesca del trascendentalismo (religioso o histórico) por el empirismo.

En tanto el libre albedrío, donde cabe incluir el imperativo categórico de Kant, era considerado por los teólogos como una gracia otorgada por la voluntad de Dios (postura teísta) y por algunos filósofos como una manifestación de la divinidad creadora abstracta (postura deísta), los psicólogos experimentales como representantes de la ciencia tomaron la antorcha de la facultad de autogobier-

no humano con un criterio empírico, tratando de atenerse sólo a la observación de los hechos en la senda de la metodología experimental. Sobre este radical cambio de enfoque escribió el psicólogo francés Ribot (1839-1916): «La psicología debe abstenerse rigurosamente de toda investigación relativa a las causas primeras, y el problema del libre albedrío es de este orden».

La mutación terminológica y conceptual registrada entonces en este campo temático, coincidente con el advenimiento de la modernidad, se debió a la reivindicación del pensamiento racional encarnada en los pensadores ilustrados franceses y en los filósofos idealistas alemanes. A través de la senda realista de la razón se descubrió este maravilloso don humano que es la libertad.

Ante la existencia de la libertad humana como una entidad empírica amalgamada con la razón se perfilan tres posturas radicalmente distintas (Esquema 2).

El determinismo queda desmontado a todos los niveles por tres razones básicas: primera, no existe una sola área de conocimiento accesible a la predicción infalible del futuro; segunda, a medida que la complejidad del organismo es mayor, se debilitan las capacidades de la predeterminación y la predictibilidad; tercera, la inexistencia de la libertad humana anularía la moral y haría imposible considerar al individuo como un ser responsable de sus ideas y sus actos. La libertad y la responsabilidad siempre van unidas.

En la vanguardia de los defensores de una libertad absoluta se hallan los que exhiben la pancarta de la libertad natural. Hay muchas versiones de la libertad natural. Su denominador común es imaginarla como una libertad absoluta recibida en el nacimiento, que prescinde de las leyes y de los derechos de los demás y sujeta como única limitación a las propias fuerzas del individuo o a sus servidumbres naturales. Su modelo viviente clásico estaba representado por los cínicos en la antigua cultura griega. La libertad de los cínicos era muy limitada. Se constreñía a la holganza y a la libertad de palabra. En todo lo demás dependían de los otros. En realidad, la libertad natural se distribuye entre la fantasía y la falacia.

La tesis mantenida por el indeterminismo relativo estriba en la coexistencia de la causalidad y la libertad. Desde esta óptica, el ser humano es, al tiempo, libre y determinado, autónomo y heterónomo. Existe hoy consenso científico en mantener que la libertad humana es relativa, limitada, finita.

Muy dignas de reflexión son las limitaciones intrínsecas de la

LA EXISTENCIA DE LA LIBERTAD HUMANA COMO UNA ENTIDAD EMPÍRICA (I)

1. POSTURA NEGATIVA

- DETERMINISMO ABSOLUTO:
 - Determinismo Teológico
 - Determinismo Filosófico
 - Determinismo Físico → El azar indeterminista
 - Determinismo Biológico
 - Determinismo Psicológico
 - Determinismo Sociológico

ESQUEMA 2. Primera parte.

LA EXISTENCIA DE LA LIBERTAD HUMANA COMO UNA ENTIDAD EMPÍRICA (II)

2. POSTURAS POSITIVAS

INDETERMINISMO ABSOLUTO → Libertad Total (Libertismo) ↔ Libertad Natural

INDETERMINISMO RELATIVO → Libertad Finita

LIMITACIONES

EXTRÍNSECAS

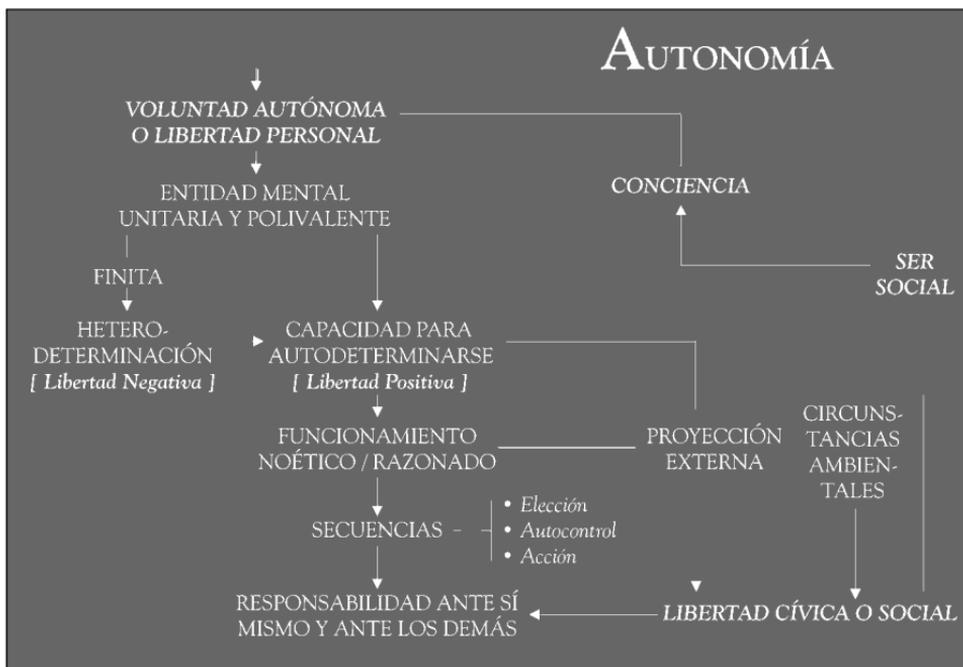
- Causas Psíquicas
- Causas Biológicas
- Causas Sociales

[Ser biopsicosocial y medicina
ciencia biopsicosocial]

INTRÍNSECAS

- Obligación
- Estreño Ajeno
- Reducción progresiva de opciones
- Voluntad Involuntaria y Voluntaria o libre

ESQUEMA 2. Segunda parte.



ESQUEMA 3.

libertad: haber recibido este don como una obligación y sin poder abandonarlo; el individuo no estrena su libertad, sino que «se la estrenan» los padres y los educadores durante la edad infantil; hay una reducción progresiva de las opciones a medida que avanza la vida, y al lado de la voluntad voluntaria o libre hay una voluntad involuntaria que nos conduce a querer cosas que en realidad no queremos.

Se ha impuesto en las ciencias humanas la idea de que la libertad y la causalidad no son principios absolutos y que sus momentos de validez o hegemonía alternan entre sí. El desarrollo armónico de la existencia humana es una cadena de reacciones repartidas entre la libertad y la causalidad.

III

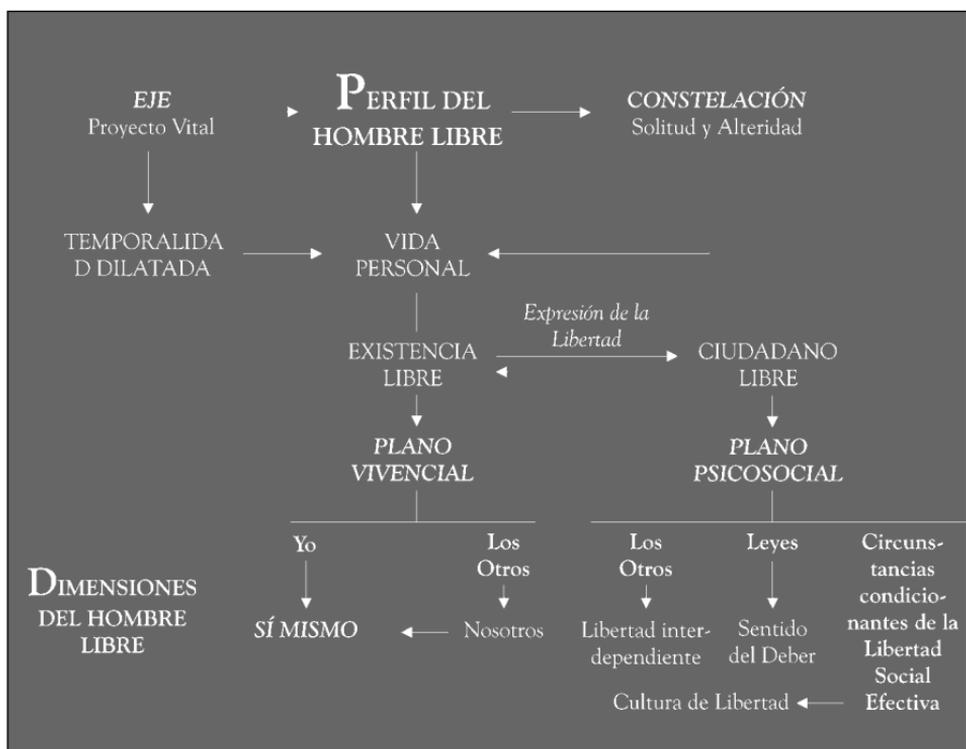
La autonomía o soberanía individual se basa en la presencia de una entidad mental que llamamos voluntad autónoma o libre o libertad personal. En el esquema 3 representamos conjuntamente la

estructura y el funcionamiento de la libertad personal, así como su proyección externa.

Sin duda, Marx exageraba un tanto cuando adscribía al ser social la determinación de la conciencia. En el circuito cibernético interactivo formado entre el ser social y la conciencia, la fuerza más potente en lo concerniente a la libertad corresponde a la conciencia.

IV

Hombre libre, en la acepción popular, es el dueño de sí y de sus actos. Pero como modelo de salud mental sólo cabe tomar al hombre que posee una existencia libre, lo que exige, además de disponer de un caudal suficiente de libertad propia, tener una vida dotada de un eje de sentido proporcionado por el proyecto vital y la planificación del futuro (Esquema 4).



ESQUEMA 4.

La libertad es un don humano ontológico que se nos revela cuando lo apropiamos y ejercemos. La conquista de la libertad propia es un arduo trabajo que ha de iniciar cada cual en su mundo interior. El hombre de existencia libre se forja como tal en su intimidad. Y se distingue por poseer una auténtica vida personal, vertebrada por el ejercicio lúcido y razonado, en la dirección indicada por el proyecto vital, de las capacidades de elegir, autocontrolarse y actuar, aceptando las limitaciones inmanentes a las condiciones subjetivas y objetivas dentro de las cuales se lleva a efecto el juicio de libertad.

El proyecto de vida es el eje del perfil del hombre libre, puesto que a la vez que inspira y rige todos sus actos, se erige en el fin de su vida. Se posiciona así como el factor más importante de la condición existencial humana: el timón, la continuidad y la meta del hombre libre.

Para encumbrarse hasta tal punto el proyecto ha de poseer estos tres rasgos: el de haber sido libremente elegido por uno mismo; el de ser razonable o al menos alcanzar un alto índice de expectativas, lo que permite descartar las ilusas fantasías y las esperanzas utópicas gratuitas, y el de contener una referencia benefactora al nosotros. De tal suerte, el proyecto es el producto armónico de los principios de libertad, razón y responsabilidad moral.

El proyecto es una construcción presente que apunta al futuro. Corresponde, por tanto, al futuro presente. Dentro de los tres éxtasis de la temporalidad presentes en cada momento de la vida, según ideas de San Agustín, actualizadas por Heidegger, el proyecto ocupa un lugar preferente en el futuro presente. La temporalidad del hombre existencialmente libre se organiza en torno al futuro, que ya no puede definirse como lo que todavía no es, sino que ya es, al estar incrustado en el presente, y se dilata de modo suficiente extendiéndose al pretérito, mediante la oportuna actualización de las experiencias vividas y los recuerdos, y al presente, por medio de la participación activa. Una vida dotada de una estructura temporal tan amplia y montada sobre los tres presentes, el primordial el futuro presente, con suficientes perspectivas nutridas por las experiencias del presente presente y del pretérito presente, está impregnada del sentido de autorrealización, lo que la define como una vida personal, una vida organizada y vivida como una vida propia.

El proyecto vital, sin desmerecer su categoría de constructo libre y racional, se enriquece con la integración de ingredientes ex-

trarracionales alojados en las esferas de la afectividad, la creatividad y la creditividad. Las vibraciones biográficas de los sentimientos y las creencias se incrustan en el presente en forma de esperanzas, la ruta emocional que nos une al futuro.

Lejos de construir un sistema rígido, dogmático y autoritario, como si fuera un fósil, el proyecto es un esquema de temas viviente, flexible, dinámico, encauzado en la vía de las disponibilidades personales y sujeto, hasta cierto punto, a las condiciones ambientales. Ortega y Gasset, entusiasta de la antropología del proyecto, especificó que ser libre quiere decir no instalarse de una vez para siempre en ningún ser determinado.

Cuando el hombre libre no puede hacer lo que tiene que hacer, ante su plan de vida se abren tres vías:

— La de superar el obstáculo con habilidad y perseverancia o mediante una lucha contra las circunstancias adversas.

— La de resignarse y descender un peldaño o varios en sus expectativas.

— La de cambiar de dirección pero sin desviarse del sentido.

En cualquier caso, el hombre libre afronta la adversidad sin abdicar de sus propósitos, aunque sí presto a reorganizar sus aspiraciones. Sólo el sujeto que dispone de un proyecto vital sólido y dúctil puede arreglárselas ante un obstáculo insuperable y absoluto para rehacerse, remodelando su planificación, sin sucumbir en el nihilismo o en la claudicación.

Es precisamente la persistencia del proyecto el factor que imprime una identidad profunda y estable al yo y una continuidad de sentido y estructural a la vida personal. Por una parte, el yo, gracias al proyecto, siempre es el mismo aunque nunca sea lo mismo. Por otra, la vida del ser libre, merced al proyecto, se atiene a seguir una trayectoria personal dotada de continuidad de sentido y de continuidad estructural, *Sinnkontinuität* y *Strukturkontinuität* en términos fenomenológicos alemanes.

Hegel describe al hombre libre como aquél que sin abandonar la convivencia con los demás, es capaz de permanecer sólo consigo mismo haciendo de su existencia una propiedad indiscutible. De esta suerte, alterna entre estar solo (solitud) y acompañado (alteridad). En realidad, siempre se siente acompañado, por los otros por vivirlos como próximos y por sí mismo a través de sus planes y sus recuerdos. El ser libre es como un puente entre la realidad exterior y la intimidad. Queda rematado este asunto con la sentencia de

Erich Fromm. «El hombre es independiente sin dejar de formar parte integrante de la humanidad».

Entendemos por vida personal o vida auténtica la vida dotada de sentido propio, donde uno es, a la vez, autor y protagonista. Constituye un patrimonio exclusivo del hombre existencialmente libre. Los demás seres humanos se encuentran confinados en una vida biológica, no organizada con una impronta propia, como si fueran navegantes por la vida, sin un rumbo definido.

El parámetro vivencial central de la existencia libre es la elevación del yo, impregnado de sentido de autorrealización, a sí-mismo. La mismidad es el centro de la existencia libre abierta a los demás, acogidos en la vivencia del nosotros, vividos por tanto como algo propio. La autonomía se enriquece con la heteronomía, la independencia con la independencia. El hombre libre es independiente pero no es no-dependiente.

La proyección exterior de la existencia libre se configura como un ciudadano libre, que ejerce su libertad razonada respetando las leyes y los derechos de los demás. Ésta es la forma social natural de la existencia libre. Para que tal expresión sea posible se precisan al menos tres condiciones: el concurso de los demás mediante el otorgamiento de su respeto, la vigencia de unas leyes públicas justas y equitativas y la presencia de unas circunstancias favorables en los órdenes económico, social, cultural y político.

Las dimensiones psicosociales del hombre libre se distribuyen en los tres factores que acabamos de nombrar como agentes condicionantes. La conexión vivencial mantenida con los otros en su propia raíz en forma de un nosotros, se refuerza y exterioriza con una conducta regida por la interrelación recíproca y el respeto mutuo a los derechos y los intereses. Cada quien se siente así más libre al sentirse reconocido libre por el otro y a su vez lo libera al reconocerlo como un ser libre. Sobre estos mutuos reconocimientos gravita el grave riesgo de que uno se proyecte sobre el otro y reconozca en el otro su propia libertad. Un personaje de *La condición humana*, de Malraux, reprocha a otro: «La libertad que tú me reconoces es la tuya. La libertad de hacer lo que te plazca». El reconocimiento del otro como ser libre lleva aparejado el respeto a su libertad, sus valores, su dignidad y sus intereses.

El hombre libre acepta de buen grado las normas legales, siempre que sean justas e iguales para todos, los altos y los bajos. Las toma como cosa propia, ya que son una garantía para la conviven-

cia social y una protección para la libertad universal, y las integra con sus propias obligaciones morales de conciencia (autonomía viene de auto-sí mismo y nomos-ley), en forma de sentido del deber.

Los factores externos que imponen la falta de capacidad para hacer algo permitido por la ley o exigido por el sentido del deber surgen de la penuria económica, la falta de información o de cultura, la inseguridad social y el autoritarismo político. Factores contra los que va a luchar el hombre existencialmente libre, con la vista puesta en la nivelación económica, la información suficiente para todos, el orden social y el sistema político demoliberal.

La clave del hombre libre existencial se sintetiza en el esfuerzo de autorrealizarse como persona y facilitar la autorrealización de los demás, mediante una vida de la que es autor y protagonista.

V

El término medio —el hombre masa, en palabras de Ortega— fue objeto de referencia para la salud mental hace algunas décadas, valorándolo como la norma estadística (Esquema 5). Grandioso



ESQUEMA 5.

error, porque el ser humano es social pero no gregario. Me sumo a los que postulan «la desigualdad natural y social de los hombres».

La única igualdad compatible con la libertad y con la salud mental es la igualdad ante las leyes, por tanto la única igualdad admisible, la única que cabe implantar sin atar a la libertad. La defensa acérrima de una igualdad primaria conduce inevitablemente a la anulación de la libertad individual.

El sujeto existencial libre queda acreditado como un agente promotor de bienestar/satisfacción propia y ajena. Escribió el poeta Novalis en sus bellos *Himnos a la noche*: «La voluntad del hombre en su reino de los cielos». Pues bien: puede asegurarse que todo individuo que asume en profundidad esta refulgente sentencia, viviéndola, es una persona libre, hecha o haciéndose.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Fundamentos de la psiquiatría actual*. Paz Montalvo, Madrid, dos tomos, cuarta edición, 1979.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Psicología médica y social*, Salvat-Masson, 5.ª edición, Barcelona, 1989.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *El talento creador (rasgos y perfiles del genio)*. Temas de Hoy, Ensayos, Madrid, 1996.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Psicopatología del trabajo*. Edika-Med, Barcelona, 1997.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Claves de la depresión*, Cooperación Editorial, Madrid, 2.ª edición, 2001.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *Las nuevas adicciones*, Editorial TEA, Madrid 2003.
- ALONSO-FERNÁNDEZ, F.: *El hombre libre y sus sombras*. Anthropos, Barcelona (en curso de publicación).
- ARON, R.: *Ensayo sobre las libertades*. Alianza, Madrid, 1966.
- BERLIN, I.: *Dos conceptos de libertad*, en *Cuatro ensayos sobre la libertad*, Alianza, Madrid, 1988, 187-243.
- BERLIN, I.: *El sentido de la realidad*. Taurus, Madrid, 1998.
- CAMUS, A.: *La sangre de la libertad*. Americalea, Buenos Aires, 1958.
- FROMM, E.: *El amor a la vida*. Altaya, Barcelona, 1997.
- HEGEL, G.W.F.: *Fenomenología del espíritu*. Fondo de Cultura Económica, México, 1996.
- JASPERS, K.: *Allgemeine Psychpatologie*. Springer, Berlín, 8.ª edición, 1965.
- MALRAUX, A.: *La condición humana*. Unidad Editorial, Madrid, 1999.
- NOVALIS: *Diario íntimo. Himnos a la noche. Canciones espirituales. Cartas*. Editorial Horizontes, Valencia, 1944.
- PALACIOS, J.M.: «Sobre la esencia de la libertad humana». *Torre de los Lujanes*. 1996; 32: 27-35.
- POPPER, K.R.: *La responsabilidad de vivir*. Paidós, Madrid, 1995.
- PRIGOGINE, Y.: *El fin de las certidumbres*. Taurus, Madrid, 1997.

- RICOEUR, P.: *Le volontaire et l'involontaire*. Aubier-Montaigne, París, 1963.
- VERDUGO, M.A. y MARTÍN, M.: «Autodeterminación y calidad de vida en salud mental: dos conceptos emergentes». *Salud Mental* (México), 1002; 25, 4: 68-77.
- WILSON, E.: *Consilience, la unidad del conocimiento*. Galaxia Guttemberg, Barcelona, 1999.

INTERVENCIÓN DEL PROF. DÍAZ-RUBIO GARCÍA

Mi felicitación por la magnífica reflexión y propuesta que hace sobre la libertad y la salud mental. Se trata, sin duda, de una exposición muy meditada, llena de sugerencias, que nos lleva a sumirnos en una profunda reflexión individual sobre la libertad del paciente en determinados momentos de su vida. Para mí un aspecto enormemente interesante es el relativo a la autonomía del paciente que ha tocado en profundidad. Y lo es porque siempre trato de distinguir entre la autonomía real o meditada, la cual incluye una decisión tomada libremente tras una profunda reflexión, si bien en no pocas ocasiones esta autonomía es relativa, ya que viene determinada por factores muy diversos situados en su entorno (familia, acceso a información, internet, etc.) y, aunque pesa el planteamiento del médico, da la impresión que éste es secundario. La otra situación es la relativa a una autonomía irreal, ya que el paciente se encuentra entregado a determinadas circunstancias generalmente en situaciones urgentes en las que sí influye el médico de forma importante y que están ligadas más a un instinto de supervivencia que autonomía real. En base a todo ello se me plantean preguntas muy diversas tales como ¿existe realmente la autonomía del paciente?, ¿cómo influyen «los otros» en esa autonomía? y, finalmente y como consecuencia de lo anterior, si ¿existe realmente el hombre libre? Y ¿cómo influye su ética y la de su entorno?

Muchas gracias por cuanto nos ha enseñado en el día de hoy.

CONTESTACIÓN DEL PROF. ALONSO-FERNÁNDEZ

Las distintas intervenciones habidas en esta velada han coincidido en apuntar con perspicacia a centros de especial interés del gran problema debatido.

Con relación a los comentarios del profesor Manuel Díaz-Rubio, aparte de demostrar su fina penetración en el tema, plantea cuatro

preguntas fundamentales, seleccionadas, por cierto, con mucha destreza.

La autonomía individual siempre se produce en un contexto de factores y circunstancias que influyen sobre ella y la relativizan. Esta relativización suele tomar un mayor grado en el paciente, puesto que la vivencia de enfermedad implica una cierta transformación de la personalidad y hasta con frecuencia un reflejo regresivo. En estas condiciones suele acrecentarse el grado de sensibilidad al influjo de los otros. Éste es uno de los factores que ocasiona la inclinación por la medida de tomar decisiones anticipadas. En todo caso, la elección adoptada en situación de enfermedad sólo cobra suficiente validez autonómica cuando no disiente de la línea de valores per-mórbida propia del paciente.

La plasmación del hombre libre en una realidad empírica exige al tiempo una forja ejercida sobre su intimidad y una actitud externa tan firme como flexible y tan egocéntrica como solidaria, etc., etc. La condición de hombre libre, desde mi punto de vista, alcanza suficiente fiabilidad no sólo como un ente real sino como una imagen de referencia o de aproximación.

El esquema apropiado de moral ética integrado como sentido del deber puede servir de fundamento sinóptico a cada quien. Tamaña integración no resulta muchas veces fácil, ya que presupone la alianza de los sentimientos morales del individuo sujetos a la reflexión, con ciertos factores externos como los dictados por la ética de la coyuntura y las costumbres sociales.

**DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO
DE LA VASCULOPATÍA DIABÉTICA**
***THERAPEUTICS TARGETS IN DIABETIC
VASCULOPATHY***

Por el Ilmo. Sr. D. CARLOS FÉLIX SÁNCHEZ FERRER

Académico Correspondiente

Resumen

Las complicaciones vasculares son la primera causa de morbi-mortalidad en la Diabetes Mellitus. La disfunción endotelial, primer eslabón en la cadena de mecanismos fisiopatológicos conducentes a la vasculopatía diabética, se asocia con hiperglucemias sostenidas e incrementos del estrés oxidativo. Uno de los posibles mecanismos implicados es la glicosilación no enzimática de proteínas mediante la formación de los denominados productos terminales de glicosilación avanzada. Nuestro grupo mantiene la hipótesis complementaria de que los productos tempranos e intermedios de glicosilación (productos de Amadori), capaces de liberar especies reactivas de oxígeno, pueden tener un papel relevante en el desarrollo de la vasculopatía diabética.

Abstract

Vascular complications are the main cause of morbidity and mortality in long-term diabetes mellitus. Endothelial dysfunction appears as an initial pathological mechanism leading to diabetic vasculopathy, which is associated with sustained high glucose levels and enhanced oxidative stress. Non-enzymatic protein glycosylation, through the formation of so-called advanced glycosylation end-products, appears as one of the mechanisms involved in diabetes-associated endothelial dysfunction. Our research group further proposes that early and intermediate glycosylation products (Amadori products), which are able to release reactive oxygen species, can also play a relevant role in the development of diabetic vasculopathy.

La función del endotelio vascular en situaciones normales y patológicas es un área de investigación cardiovascular que se ha desarrollado mucho en los últimos veinte años. Su importancia no sólo abarca aspectos cuantitativos (el endotelio equivale a la masa de cinco corazones ó a la extensión de seis campos de tenis para un hombre de 70 kg) sino cualitativos, al ser el endotelio reconocido como un auténtico órgano de regulación autocrina, paracrina y endocrina. La fisiología y fisiopatología del sistema vascular es actualmente incomprensible si no se considera esta porción luminal de la capa íntima de los vasos. Su privilegiada situación en la circulación así como su capacidad para detectar cambios mecánicos, humorales y químicos y realizar ajustes compensadores en el tono vascular ó en la estructura de los vasos mediante la producción de sustancias biológicamente activas, hace del endotelio un elemento clave en la regulación de la homeostasis cardiovascular. Actualmente es un hecho bien establecido la existencia de una disfunción de las respuestas endotelio-dependientes en diferentes enfermedades que cursan en algún momento de su evolución con manifestaciones vasculares: la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM) o la insuficiencia cardiaca. Respecto a la DM, el trabajo inicial de Fortes y col. (1) destacó por primera vez en 1983 la existencia de alteraciones en las respuestas vasodilatadoras endotelio-dependientes en vasos procedentes de animales diabéticos; desde entonces, son múltiples los estudios que han confirmado tales hallazgos tanto en modelos animales como en pacientes diabéticos.

Las alteraciones vasculares que aparecen en el curso de la DM se han dividido habitualmente en microangiopatía (afectación de la microcirculación de la retina y los pequeños vasos renales) y macroangiopatía (indistinguible de la aterosclerosis excepto por su localización preferente en determinados lechos vasculares y la frecuente calcificación de la media arterial). No obstante, cada vez existen mayores evidencias de que ambos cuadros no son sino manifestaciones de un mismo proceso, en cuyo inicio predominarían las alteraciones funcionales, estrechamente ligadas a hiperglucemia ó a fenómenos directamente relacionados con la misma. Estas alteraciones funcionales se pondrían de manifiesto con más facilidad en la microcirculación y serían potencialmente reversibles con el control de la glucemia. En fases más avanzadas de la enfermedad, la persistencia de estas alteraciones vasculares funcionales, junto a la

aparición de otras manifestaciones de la enfermedad (especialmente las alteraciones del metabolismo lipídico y de las plaquetas) llevaría a la aparición de alteraciones estructurales rápidamente irreversibles y en las que el control de la glucemia sólo sería un factor más a considerar. Estas manifestaciones estructurales se expresarían fundamentalmente en los grandes vasos y en menor medida en la microcirculación, donde se sabe que no se desarrolla aterosclerosis. En este contexto, el endotelio vascular parece ser el «intermediario» por antonomasia en la aparición de las alteraciones funcionales iniciales y de las lesiones estructurales tardías, promoviendo el desarrollo de las complicaciones que componen las manifestaciones vasculares a largo plazo de la DM.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA DM

Los estudios experimentales muestran de manera prácticamente unánime la existencia de disfunción endotelial en la diabetes mellitus. Este hallazgo se ha repetido con múltiples abordajes experimentales, en diferentes modelos de enfermedad, en distintos lechos y territorios vasculares, *in vitro* e *in vivo* y, finalmente, también en pacientes con diabetes mellitus. En diabetes experimentales se ha encontrado una disminución de las respuestas relajadoras endotelio-dependientes a diferentes sustancias vasodilatadoras, todas ellas agonistas de receptores endoteliales, tanto en vasos de resistencia como de conductancia, incluyendo aquéllos de gran relevancia fisiopatológica, como el lecho mesentérico y la microcirculación coronaria, renal y cerebral.

Las alteraciones de la relajación endotelio-dependiente mediadas por receptor se han observado no sólo en diferentes animales y lechos vasculares, sino que resultados similares se han observado en pacientes. Los primeros estudios en este sentido se remontan a finales de los años ochenta y primeros noventa. Así, Sáenz de Tejada y col. (2) demostraron *in vitro* una alteración en la relajación inducida por acetilcolina en el cuerpo cavernoso de pacientes diabéticos que presentaban impotencia. Sin embargo, la relajación inducida por nitroprusiato sódico, que es independiente del NO endotelial, permanecía indemne. Para los estudios con pacientes *in vivo* se utiliza la pletismografía por oclusión venosa, que posibilita el análisis del flujo arterial en humanos y su variación ante la infu-

sión intraarterial de fármacos vasoactivos. Se ha recurrido a esta técnica para evaluar las respuestas endotelio-dependientes, confirmando la presencia de alteraciones funcionales en pacientes con DM tipo I (3, 4). Algunos autores han planteando la posibilidad de que el mecanismo efector del NO en la célula muscular lisa también esté deteriorado en la diabetes (3). Asimismo, se ha demostrado que el deterioro de la respuesta vasodilatadora a acetilcolina y a nitroglicerina también se observa en sujetos con diabetes de tipo 2 (4).

Aunque la hiperglucemia es el factor esencial en la producción de la disfunción vascular, no parece estar directamente implicado en la génesis de las alteraciones que se asocian al desarrollo de la enfermedad vascular. La hiperglucemia produciría una serie de alteraciones metabólicas y bioquímicas capaces de originar anomalías en la función y estructura del vaso. Dichas alteraciones afectarían a diferentes vías enzimáticas, como la de aldosa-reductasa, proteína-kinasa C, polimerasa poli(ADP-ribosa), o la producción de endotelina. Todos ellos tienen en común su relación con un aumento neto del estrés oxidativo en el entorno de la pared vascular.

PAPEL DE LOS RADICALES LIBRES DE OXÍGENO

Los radicales libres son moléculas que poseen un electrón desapareado, lo que confiere una gran reactividad a estas especies químicas. En los organismos vivos los radicales libres más importantes son los derivados del oxígeno. La reducción de éste por la transferencia de un electrón produce el anión superóxido, mientras que la transferencia de dos electrones al oxígeno da lugar al peróxido de hidrógeno, quien a su vez es la fuente del tercero de los radicales libres de interés prioritario en biología, el radical hidroxilo, que es el más reactivo y dañino de los radicales libres del oxígeno.

Los radicales libres han sido implicados tanto en la génesis de la DM como en la producción de las complicaciones vasculares de la misma. En este sentido, se ha observado un incremento en la producción de radicales libres en la DM así como una disminución en los sistemas de barredores de radicales libres en tejidos diabéticos, incluyendo microvasos y aorta, lo que condiciona a su vez una mayor susceptibilidad a dichos radicales (5). Los radicales libres ejercen un efecto inhibitor sobre las relajaciones mediadas por NO,

al que inactivan. Además, también pueden interferir con la producción de prostaciclina

El anión superóxido es el principal radical libre implicado, ejerciendo su efecto a través de la inactivación del NO. Así, se ha podido comprobar que la enzima superóxido dismutasa (SOD), que inactiva el anión superóxido, mejora las relajaciones dependientes de endotelio en vasos de animales diabéticos. También hay datos que sugieren la participación de otros radicales libres, ya que catalasa (que promueve el catabolismo del radical peróxido), manitol (un barredor de radicales hidroxilo), dimetiltiourea (otro barredor de radicales hidroxilo) y deferroxamina (un quelante del hierro) pueden mejorar total o parcialmente la disfunción endotelial diabética (5). El papel de los radicales libres en el daño vascular diabético no sólo se ha observado en modelos animales. En estudios pletismográficos realizados en sujetos con diabetes, la infusión de un antioxidante como ácido ascórbico junto al agonista vasodilatador induce una mejoría en la respuesta vascular (6). El estrés oxidativo aparece como un mediador común a todos los mecanismos propuestos capaces de inducir disfunción endotelial diabética, bien como desencadenante de la alteración de procesos bioquímicos, bien como resultante de éstos y causante directo del daño celular (7).

GLICOSILACIÓN NO ENZIMÁTICA DE PROTEÍNAS

La glicosilación no enzimática (glicación) de las proteínas ha adquirido una gran importancia en el estudio de las complicaciones a largo plazo de la DM. Consiste en un conjunto de reacciones que comienzan con la condensación entre un hidrato de carbono y grupos amino libres de las proteínas, seguida de nuevas reacciones de condensación, hidrólisis, deshidratación, reordenación y polimerización denominadas «Reacciones de Maillard». La fase inicial de unión entre un azúcar y una proteína da lugar primero a una base de Schiff y luego a un producto de Amadori. Esta fase se considera reversible y depende exclusivamente de la concentración de glucosa en el medio y del tiempo de permanencia de dicha concentración. *In vivo*, la acumulación de las bases de Schiff y productos de Amadori alcanza el equilibrio en un periodo de horas (bases de Schiff) y semanas (Producto de Amadori). Algunos ejemplos de productos de Amadori son la hemoglobina glicosilada, la albumina glicada,

lipoproteínas glicadas o el factor Von Willebrand glicado, como proteínas circulantes, o el colágeno glicosilado como proteína estructural.

En las proteínas de vida media más larga, los procesos de glicosilación no se detienen en los productos de Amadori sino que éstos dan lugar a productos intermedios y más adelante a los denominados productos finales de la glicación avanzada (Advanced Glycosylation End Products; AGEs). Los AGEs tardan meses en formarse y son de carácter irreversible.

Conviene destacar que en varias secuencias de las reacciones de Maillard se liberan radicales libres. La glicosilación no enzimática es estimulada por el oxígeno y por catalizadores de reacciones de oxidación, tales como metales de transición (hierro y cobre). Todo ello confirma una estrecha relación entre la glicosilación no enzimática de proteínas y el estrés oxidativo, así como la posibilidad de que conjuntamente expliquen algunos aspectos de la patogenia de las vasculopatía diabética (8).

PAPEL DE LOS AGEs

En muestras de tejidos obtenidos de sujetos diabéticos se ha encontrado un aumento de los AGEs respecto a sujetos controles, lo que hace pensar en su papel como agente patológico. Estos AGEs no sólo se acumulan en tejidos, sino que también sus concentraciones plasmáticas son mayores en pacientes diabéticos. Los AGEs podrían causar su efecto por varios mecanismos distintos como la producción de alteraciones estructurales en proteínas de la matriz extracelular o la interacción con un receptor específico (RAGE), localizado en células musculares lisas, hígado, endotelio, macrófagos, monocitos y mesangio, induciendo la liberación de factores procoagulantes. Se ha descrito que los AGEs aumentan el estrés oxidativo, inactivan el NO endotelial e interfieren con las respuestas dilatadoras dependientes de endotelio (8).

La glicosilación proteica hasta la aparición de AGEs es un proceso que puede ser interferido por medio de fármacos. La aminoguanidina es un agente que, entre otras distintas acciones, es capaz de inhibir la formación de AGEs. Los efectos de la aminoguanidina sobre las complicaciones diabéticas han sido investigados en retina, nervio, riñón y vasos sin resultados definitivos hasta el momento.

Su empleo puede reducir la incidencia de complicaciones vasculares asociadas a diabetes en modelos animales, si bien todavía no hay resultados de su utilización en pacientes. En experimentos realizados en nuestro laboratorio, el estudio de la función endotelial en vasos procedentes de ratas diabéticas tratadas con aminoguanidina mejora sólo parcialmente⁹. Cuando los vasos de los animales tratados con aminoguanidina se preincuban además con SOD la recuperación de la respuesta vasodilatadora es completa, lo que sugieren que una parte de la disfunción endotelial diabética puede estar mediada por un acúmulo de AGEs en la pared vascular, pero existe otra parte que está mediada por otros mecanismos en los que participan los radicales superóxido (9). En este sentido, sin descartar el posible papel de los productos avanzados de glicosilación, nosotros mantenemos la hipótesis, complementaria o alternativa, de que los productos tempranos o intermedios de glicosilación, como los productos de Amadori, pueden tener un papel tan relevante como el de los AGEs o incluso mayor.

PAPEL DE LOS PRODUCTOS DE AMADORI

En apoyo de nuestra propuesta, hemos demostrado que un producto de Amadori como la oxihemoglobina glicosilada, es decir un producto relativamente temprano de glicosilación proteica, interfiere con la función endotelial a concentraciones nanomolares que pueden encontrarse libres en plasma en condiciones fisiológicas (10-12). Cabe destacar que este efecto sólo se observa a porcentajes de glicosilación patológicos, pero no a porcentajes de glicosilación normal. Los efectos de la oxihemoglobina glicosilada son debidos a su capacidad para generar aniones superóxido, que a su vez destruyen el NO liberado por el endotelio, ya que son revertidos en todos los casos con SOD (11). Estos estudios, realizados inicialmente en vasos de conductancia (aorta) y microvasos de resistencia (mesentéricos) obtenidos de ratas controles no diabéticas (10, 11), se han confirmado en microvasos mesentéricos de origen humano procedentes de pacientes no diabéticos y carentes de patología cardiovascular (12). La interferencia con la función endotelial no se limita a la hemoglobina, sino que otras proteínas, solubles como albúmina (13) o estructurales como colágeno (14), pueden probablemente ejercer un efecto similar cuando están glicosiladas.

Los distintos experimentos realizados en nuestro laboratorio utilizando modelos experimentales de DM (ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, es decir, de tipo I) han corroborado la hipótesis original. Tanto *in vivo* como *in vitro*, la disfunción endotelial observada en los animales diabéticos se debe a un aumento del estrés oxidativo y se correlaciona estrechamente con los niveles de glicosilación de la hemoglobina (HbA_{1c}), lo que indica que, además de constituir un marcador del control metabólico de la enfermedad, esta proteína glicosilada puede tener un papel causal en las anomalías de la función endotelial (9, 15, 16). De hecho, en etapas tempranas tras la inducción de diabetes, las anomalías vasculares observadas son reversibles con un tratamiento adecuado con insulina. No obstante, la recuperación de la función endotelial no se produce de forma inmediata tras la normalización de la glucemia con insulina, sino que requiere dos ó tres semanas de normoglucemia (15), es decir el periodo necesario para que descienda significativamente el porcentaje de HbA_{1c} en sangre hasta alcanzar niveles no patológicos (en torno al 5%), independientemente de que los niveles plasmáticos de AGEs permanezcan elevados. Además, existe un alto grado de correlación entre la presencia de disfunción endotelial en este modelo de diabetes y el porcentaje de HbA_{1c} , mientras que su correlación es baja con los niveles plasmáticos de AGEs y con la glucemia (9).

Estos datos sugieren claramente que la aparición o la reversión de la disfunción endotelial diabética está estrechamente relacionada con el aumento o disminución de los niveles de hemoglobina glicosilada, es decir, de productos de Amadori, mientras que su relación con otros parámetros es mucho menos evidente. En cualquier caso, no podemos descartar el posible papel de los AGEs (probablemente AGEs tisulares en mayor grado que AGEs plasmáticos). Proponemos, sin embargo, que productos más tempranos en el proceso de glicosilación (productos de Amadori como la hemoglobina glicosilada) pueden tener una participación muy relevante en el desencadenamiento de las complicaciones vasculares asociadas a la DM (9).

La recuperación de la disfunción endotelial diabética, al menos en modelos experimentales, puede ser también conseguida mediante tratamientos con agentes antioxidantes como ácido ascórbico o un antidiabético oral con propiedades antioxidantes como gliclicida (17, 18). Asimismo, aquellos tratamientos capaces de reducir la

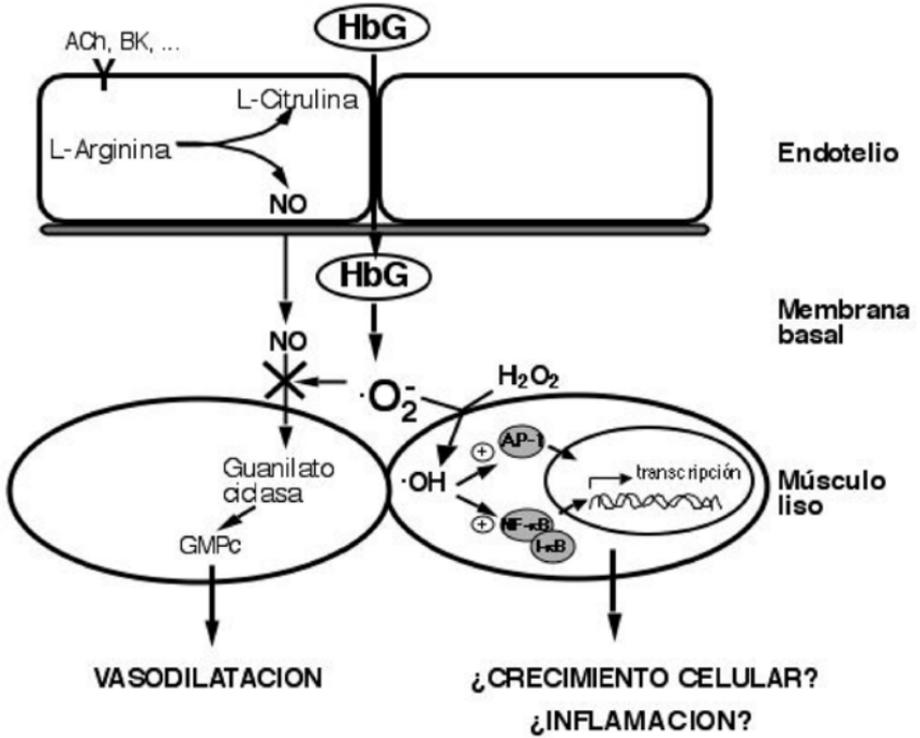
hiperglucemia, como el inhibidor de la α -glucosidasa intestinal acar-bosa, también se acompañan de menor disfunción endotelial (19).

La hipótesis mantenida por nuestro grupo de investigación parece perfectamente extrapolable a humanos a raíz de los resultados obtenidos mediante la técnica de pletismografía por oclusión venosa del antebrazo. En efecto, los pacientes diabéticos de corta evolución, cuya selección permite descartar otras causas de disfunción endotelial, presentan alteraciones en las relajaciones dependientes de NO estrechamente relacionados con el grado de control metabólico, expresado en función de sus niveles de HbA_{1c}. Las anomalías de la función endotelial observadas sólo en los pacientes mal controlados están mediadas por un aumento del estrés oxidativo y se recuperan tras un adecuado tratamiento insulínico que normalice el control metabólico de los pacientes, en un proceso que se correlaciona estrechamente con los niveles plasmáticos de productos de Amadori (20).

OTROS POSIBLES EFECTOS PATOLÓGICOS MEDIADOS POR LA GLICOSILACIÓN NO ENZIMÁTICA DE PROTEÍNAS

Además de lo expuesto hasta ahora, nuestro laboratorio ha obtenido datos adicionales que sugieren que el papel de los productos de Amadori puede no estar limitado a las alteraciones de carácter funcional, sino que puede también participar en las alteraciones estructurales que aparecen en la vasculopatía diabética, concretamente en el desarrollo de hipertrofia vascular que se ha descrito tanto en pacientes como en modelos experimentales (21, 22). Estudios realizados en cultivos de células de músculo liso vascular obtenidas de sujetos sanos desde el punto de vista cardiovascular, han permitido demostrar que la oxihemoglobina glicosilada induce hipertrofia celular sin modificar la tasa de proliferación celular (23) a través de la liberación de especies reactivas de oxígeno, en particular aniones superóxido y radicales hidroxilo (23). Además, los productos de Amadori estimulan en estas células la actividad de distintos factores de transcripción nuclear, como AP-1 y NF- κ B relacionados con el crecimiento celular y la estimulación de la expresión de genes que codifican distintas moléculas proinflamatorias relacionadas con estadios tempranos de aterosclerosis (23). En definitiva, todo parece indicar que el proceso de glicosilación no enzimática de proteínas, y concretamente los productos tempranos e intermedios de este proceso, tiene un papel relevan-

te como activador de los mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de vasculopatía diabética.



Mecanismos de interferencia entre un producto de Amadori, como la hemoglobina glicosilada (HbG) y el óxido nítrico (NO). ACh, acetilcolina; BK, bradikina; O_2^- , anión superóxido; H_2O_2 , peróxido de hidrógeno, AP-1: factor de transcripción activador de proteínas-1; NF- κ B: factor de transcripción nuclear κ -B.

BIBLIOGRAFÍA

1. FORTES, Z.B.; LEME, J.G.; SCIVOLETTO, R.: *Br J Pharmacol* 1983; 79: 771-781.
2. SAÉNZ DE TEJADA, I.; GOLDSTEIN, I.; AZADZOI, K.; KRANE, R.; COHEN, R.A.: *N Eng J Med* 1989; 320: 537-544.
3. CALVER, A.; COLLIER, J.; VALLANCE, P.: *J Clin Invest* 1992; 90: 2548-2554.
4. JOHNSTONE, M.T.; CREAGER, S.J.; SCALES, K.M.; CUSCO, J.A.; LEE, B.K.; CREAGER, M.A.: *Circulation* 1993; 88: 2510-2516.
5. GIUGLIANO, D.; CERIELLO, A.; PAOLISSO, G.: *Diabetes Care* 1996; 19: 257-267.
6. TING, H.H.; TIMIMI, F.K.; BOLES, K.; CREAGER, S.; GANZ, P.; CREAGER, M.A.: *Circulation* 1995. 92(Suppl 1): 1747.

7. DE VRIESE, A.S.D.; VERBEUREN, T.J.; VAN DE VOORDE, J.; LAMEIRE, N.H.; VANHOUTTE, P.M.: *Br J Pharmacol* 2000; 130: 963-974.
8. VLASSARA, H.: «Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications». *Diabetes* 1997. 46 (Suppl 2); S19-S25.
9. RODRÍGUEZ-MAÑAS, L.; ANGULO, J.; VALLEJO, S.; PEIRÓ, C.; SÁNCHEZ-FERRER, A.; CERCAS, E. *et al.*: *Diabetología* 2003. 46: 556-566.
10. RODRÍGUEZ-MAÑAS, L.; ARRIBAS, S.; GIRÓN, C.; VILLAMOR, J.; SÁNCHEZ-FERRER, C.F.; MARÍN, J.: *Circulation* 1993; 88: 2111-2116.
11. ANGULO, J.; SÁNCHEZ-FERRER, C.F.; PEIRÓ, C.; MARÍN, J.; RODRÍGUEZ-MAÑAS, L.: *Hypertension* 1996; 28: 583-592.
12. VALLEJO, S.; ANGULO, J.; PEIRÓ, C.; NEVADO, J.; SÁNCHEZ-FERRER, A.; PETIDIER, R. *et al.*: *Diabetología* 2000; 43: 83-90.
13. CARTLEDGE, J.J.; EARDLEY, I.; MORRISON, J.F.B.: *BJU International* 2000; 85: 735-741.
14. SCHALKWIJK, C.G.; LIGTVOET, N.; TWAALFHOVEN, H.; JAGER, A.; BLAAUWGEERS, H.G.T.; SCHLINGEMAN, R.O., *et al.*: *Diabetes* 1999; 48: 2446-2453.
15. RODRÍGUEZ-MAÑAS, L.; ANGULO, J.; PEIRÓ, C.; LLERGO, J.L.; SÁNCHEZ-FERRER, A.; LÓPEZ-DÓRIGA, P. *et al.*: *Br J Pharmacol* 1998; 123: 1495-1502.
16. ANGULO, J.; RODRÍGUEZ-MAÑAS, L.; PEIRÓ, C.; NEIRA, M.; MARÍN, J.; SÁNCHEZ-FERRER, C.F.: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1998; 358: 529-537.
17. VALLEJO, S.; ANGULO, J.; PEIRÓ, C.; SÁNCHEZ-FERRER, A.; CERCAS, E.; LLERGO, J.L. *et al.*: *J Diabetes Complicat* 2000; 14: 224-233.
18. VALLEJO, S.; ANGULO, J.; PEIRÓ, C.; SÁNCHEZ-FERRER, A.; CERCAS, E.; NEVADO, J. *et al.*: *J Diabetes Complicat* 2000; 14: 207-214.
19. VALLEJO, S.; ANGULO, J.; PEIRÓ, C.; CERCAS, E.; SÁNCHEZ-FERRER, A.; NEVADO, J. *et al.*: *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 255-262.
20. RODRÍGUEZ-MAÑAS, L.; LÓPEZ-DÓRIGA, P.; PETIDIER, R.; NEIRA, M.; SOLÍS, J.; PAVÓN, I. *et al.*: *J Hypertens* 2003; 21: 1137-1143.
21. SOWERS, J.R.; EPSTEIN, M.: *Hypertension* 1995; 26: 869-879.
22. RUMBLE, J.R.; COOPER, M.E.; SOULIS, T.; COX, A.; WU, L.; YOUSSEF, S. *et al.*: *J Clin Invest* 1997; 99: 1016-1027.
23. PEIRÓ, C.; MATE SANZ, N.; NEVADO, J.; LAFUENTE, N.; CERCAS, E.; AZCUTIA, V. *et al.*: *Br J Pharmacol* 140: 681-690, 2003.

INTERVENCIONES

Prof. Sánchez García

Querido Carlos: Permíteme que en esta ocasión y en este sagrado recinto te llame «simplemente Carlos». Mi más cordial enhorabuena. Escucharte ha sido un regalo por lo elegante y original y por la excelencia de tu presentación, además de la actualidad e interés del tema. La diabetes «tipo 2» abunda y como bien has dicho lo hará cada vez más. Coincido con la opinión de que la diabetes, si bien es una enfer-

medad endocrina, debemos aceptar que al fin es un padecimiento cardiovascular. Esto, en nuestros días, nadie lo duda.

Ahora quiero decir, y lo digo, que el Prof. Sánchez Ferrer representa un claro ejemplo de una nueva generación de jóvenes profesores e investigadores universitarios que están situando la ciencia española en las más altas cotas planetarias. Por ello y porque viene de nuestra casa —el Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina Autónoma—, donde yo le conocí como alumno y porque ha llegado hasta aquí, yo me siento profundamente honrado y le felicito. Estimo que inversiones como la suya serán muy rentables para nuestra Academia.

Conozco el trabajo de Carlos con detalle a través de nuestra diaria convivencia y también sé que constituye un punto de referencia internacional al respecto. A modo de referencia me complace decir que con motivo de su toma de posesión como Académico de Honor el Prof. Robert F. Furchgott —Premio Nobel— dedicó una parte de su conferencia a la significación de los trabajos de Carlos sobre óxido nítrico y diabetes.

Para terminar, sólo una pregunta: ¿Qué opinión te merece el posible impacto de las tan traídas y llevadas células madre comparado con el impacto que supuso el descubrimiento de la insulina en el tratamiento de la diabetes?

Mi enhorabuena de nuevo por su excelente estreno en nuestra Academia.

Prof. Blázquez Fernández

He seguido con especial interés su excelente conferencia, la cual ha estado magníficamente documentada tanto en los aspectos históricos de la Diabetes Mellitus, como en su problemática actual, y por supuesto por los resultados obtenidos por su grupo de investigación.

Como bien ha dicho fueron Von Mehring y Minskowski los científicos que establecieron una relación directa entre páncreas y control de la glucemia, pero esto fue posible gracias a la observación de su mozo de laboratorio, quien advirtió que los perros pancreatectomizados presentaban poliuria y su orina después de secarse dejaba en el suelo un material que se pegaba a los zapatos, de la misma forma que lo hacen los restos de las soluciones azucaradas.

Igualmente cierto es el alarmante incremento de la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2, la cual comienza a considerarse como la epidemia del siglo XXI. Al menos el 6% de la población mundial es diabética, especialmente del tipo 2, que en muchas ocasiones se asocia con obesidad y alteraciones cardiovasculares. Hasta tal punto es cierta esta correlación, que algunos han llegado a manifestar que la Diabetes Mellitus es una enfermedad cardiovascular que cursa con hiperglucemia. Sin duda esto es una exageración, pero sirve para enfatizar la importancia de las complicaciones cardiovasculares de esta entidad nosológica. Para el hombre primitivo hubiera sido impensable que sus grandes problemas en el siglo XXI fueran comer abundantemente y trabajar poco debido a la práctica de una vida sedentaria. De la misma forma, en la actualidad los habitantes de los países pobres observan sorprendidos estas paradojas en los ciudadanos de los países desarrollados. Una explicación a esta situación viene dada por la creencia de que en tiempos de carencia se desarrollaron unos genes, que ahora en épocas de abundancia conducen a la obesidad, resistencia a la acción de la insulina y a la Diabetes tipo 2.

Por otra parte son de un gran interés los resultados que ha presentado y las sugerencias de que el incremento de las proteínas glicosiladas pueden facilitar la expresión de factores de transcripción y genes que pueden contribuir a las alteraciones que se manifiestan en los animales diabéticos. Esto, aunque es importante, también puede indicar que cuando se produce la glicosilación de proteínas muchos parámetros metabólicos ya están modificados, entre ellos los relacionados con los lípidos. Actualmente se sabe que éstos tienen efectos importantes sobre la expresión de factores de transcripción y genes. Por todo ello se deberían tener en cuenta estas otras posibilidades.

Finalmente, quiero felicitarle de nuevo por el magnífico contenido de su conferencia.

CONTESTACIÓN DEL PROF. SÁNCHEZ FERRER

— Al Prof. Sánchez García quiero antes de nada agradecerle sus palabras, que son en gran medida fruto del afecto personal de un maestro hacia su discípulo. Sí quiero destacar la importancia del trabajo que ha mencionado del Prof. Robert F. Furchgott, ya que

todos los que nos dedicamos al estudio de la pared vascular, tanto farmacólogos como fisiólogos o clínicos, somos deudores de sus hallazgos, de tal modo que se puede decir que hay un antes y un después de los trabajos del Prof. Furchgott en este área de conocimiento.

En lo que se refiere a su pregunta concreta, conoce ya mi respuesta, puesto que lo hemos hablado en muchas ocasiones. En mi opinión, aun siendo importantes, los estudios con células madre no han aportado todavía ningún hallazgo terapéutico que pueda compararse, ni de lejos, a la importancia del descubrimiento de la insulina. Como Ud. sabe, además, estos estudios, en lo que a la diabetes se refiere, se encaminan a producir células beta pancreáticas productoras de insulina. Su aplicación, por tanto, se produciría en la diabetes tipo 1, que no pasa de ser una pequeña fracción del número total de diabéticos y para el que existe un tratamiento muy eficaz, que es la propia insulina. Es decir, estas nuevas terapias, en su caso, deberán demostrar mediante los correspondientes ensayos clínicos que son mejores que el tratamiento actualmente disponible. Por el contrario, la gran epidemia de diabetes prevista para los próximos 50 años corresponde esencialmente a diabetes tipo 2, para la cual tenemos pocos fármacos efectivos y cuyas perspectivas terapéuticas mediante células madre son bastante discretas, por decir algo. En definitiva, como Ud. bien sabe, soy levemente escéptico acerca de la aplicabilidad de estas nuevas terapias a la diabetes.

— Al Prof. Blázquez Fernández quiero agradecerle también sus amables palabras y expresarle mi total acuerdo acerca de la importancia de recordar los nombres de las personas que nos precedieron. No conocía la anécdota del mozo de laboratorio sobre la orina de los perros diabéticos, pero no me extraña, ya que hay otros importantes descubrimientos que han tenido un origen similar. También se ha comentado, humorísticamente, que el mérito de la descripción original de Willis sobre la glucosuria en los diabéticos corresponde a las moscas y hormigas que se arremolinaban en la orina de estos pacientes. En cualquier caso, estas observaciones han ocurrido probablemente en muchas ocasiones y circunstancias y sólo la capacidad de deducción y análisis de científicos excepcionales ha permitido aprovecharlas. Finalmente, manifestarle mi total acuerdo, como no podía ser de otra manera, acerca de sus comentarios sobre la epidemia del siglo XXI que será la Diabetes Mellitus, especialmente de tipo 2, y su asociación a hiperlipidemia y obesidad. Estas

entidades, junto al tabaquismo y la hipertensión arterial, forman los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Asimismo, es muy ajustada su observación de que otros muchos parámetros, además de la glicosilación de proteínas, pueden estar modificados en la diabetes. En efecto, estamos probablemente frente a un problema extraordinariamente complejo y lo que yo les he expuesto es sólo una parte de ese problema que, en su caso, debe integrarse con otros muchos factores cruciales para el desarrollo de la vasculopatía diabética y la aterosclerosis.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Una vez más una sesión llena de sugerencias y de interés. Prof. Alonso Fernández, mi felicitación más sincera. Una interpretación de cuanto nos ha dicho y nos ha enseñado no es sencilla; nos lleva, nos traslada al mundo psicológico, a la sensación íntima de lo que somos, de nuestros sentimientos, adonde vamos, por donde debemos ir. Nada menos que intentar explicar el substrato psicológico de la libertad humana. Le felicito por ello porque es problema que a todos compete. Ha hecho una interpretación amplia, extensa, difícilísima, y hay que agradecerle cómo ha intentado la esquematización de por dónde van las cosas, nada fácil en el mundo de la psicología, de las decisiones, de los sentimientos, de las reacciones de la persona humana, decisiones tomadas en libertad y todo lo que eso promueve. No es nada sencillo, por lo menos para mí, ha sido y será difícil la interpretación de las reflexiones que caben por su ponencia, su comunicación; por eso hay que darle las gracias, porque nos traslada a un mundo en el que más deberíamos de pensar, que son nuestros propios sentimientos, nuestras propias decisiones, nuestras propias aptitudes psicológicas con uno mismo y explicar lo que uno mismo siente muchas veces, ante incluso el entorno más inmediato o ante vivencias sociales, etc., etc.

Importante aportación, Prof. Alonso Fernández, que yo agradezco además muy personalmente, por lo que supone de estímulo reflexivo para nosotros.

Prof. Sánchez Ferrer, podemos decir que esta ponencia me ha llevado al propio trabajo que yo he tenido muchos años, que está ya, donde la hiperglucemia, que está ya donde las hiperlipidemias, donde estaban las dislipemias. La difícil conexión no explicada to-

davía, ¿por qué se disparan las hiperlipemias cuando hay hiperlicemia?, ¿por qué mecanismos fisiopatológicos?

Ha estudiado fisiopatología, uno de los factores más importantes, y así se construyen los hechos científicos; no podemos todos estudiar globalmente todo lo que existe desde el punto de vista fisiopatológico en una enfermedad, en este caso de la diabetes, que efectivamente ha dejado de ser lo que era hace muchos años para ser lo que es ahora en nuestro pensamiento, que es una enfermedad con múltiples alteraciones fisiopatológicas más o menos encajenadas unas con otras, pero cuya expresión máxima de toda esa alteración múltiple fisiopatológica es la alteración vascular, tan importante en el diabético, que las más de las veces muere con una alteración vascular a nivel de las coronarias, a nivel del riñón. Por tanto, hay que agradecerle a su grupo, y quiero que le transmita usted a todos ellos mi gratitud por haber emprendido el estudio de un factor importantísimo, la hemoglobina glicosilada, que desde hace algunos años sabemos que es un mecanismo alterativo fundamental que desencadena otras cosas a nivel nuclear, etc. Siguen los pasos adelante y es posible que así poco a poco la diabetes que era monofactorial ha pasado a ser una enfermedad con unas alteraciones que determinan la expresión clínica y sus complicaciones. Ustedes han tirado del hilo de la hemoglobina glicosilada; le felicito, es uno de los mecanismos más importantes que produce el estrés oxidático.

Se levanta la sesión.