

LA SALUD EN TUS MANOS.
HACIA UN CUIDADO PERSONAL EN UN MUNDO
EN PERMANENTE TRANSFORMACIÓN

JESÚS EGIDO DE LOS RÍOS

Rector Magnífico de la Universidad de Zaragoza
Autoridades académicas y civiles
Distinguidos doctores y alumnos
Señoras y señores

En primer lugar, quisiera dar las gracias a la Facultad de Medicina y a los directores de los departamentos de Farmacología, Fisiología, Medicina Legal y Forense, y de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, que propusieron mi candidatura considerando que tenía méritos para sumar mi nombre al listado de los ilustres miembros que me han precedido.

Es para mí una enorme satisfacción estar hoy aquí con ustedes en este marco incomparable, el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza, mi Universidad, el lugar donde aprendí los primeros conceptos de salud y enfermedad y que, en definitiva, marcarían mi devenir como médico, docente e investigador. El psicólogo y pensador suizo Jean Piaget afirmaba que gran parte de nuestro devenir se define en edades muy tempranas, alcanzando mayor

solidez al final de la adolescencia, edad en que recibimos a los estudiantes en nuestras universidades y, de ahí, su crucial importancia en la formación de los futuros profesionales y ciudadanos de un país moderno.

En la Hemeroteca de esta Facultad tuve la ocasión de leer dos de los libros del profesor Carlos Jiménez Díaz, *Los métodos de exploración clínica y su valoración* y *La historia de mi Instituto*, que influyeron en mi decisión de realizar mi programa de residencia en la llamada entonces Clínica de la Concepción, y mi posterior formación en varios centros extranjeros. Estas tempranas experiencias contribuyeron a lo que ha sido el *leitmotiv* de mi actividad profesional: mi amor por el cuidado de los enfermos y mi pasión por la docencia y la investigación clínica.

Hoy abordaré con ustedes varias situaciones y enfermedades crónicas como la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares y renales, entidades muy comunes, causas de una gran morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y que constituyen un gran reto para las autoridades sanitarias de todo el planeta. La idea central es que nosotros, los individuos, los ciudadanos, mediante la aplicación de hábitos de vida saludables, somos parte clave en la prevención de esas enfermedades y podemos conseguir una vida más longeva, así como una vejez en mejores condiciones físicas y mentales. Y debemos actuar tempranamente, antes de que sea demasiado tarde. En definitiva, ser capitanes de nuestro barco, de nuestro cuerpo y de nuestras expectativas de vida.

Las enfermedades crónicas y su impacto global

Desde el inicio de los años noventa, el estudio del impacto de las enfermedades a nivel mundial ha proporcionado importante información sobre las prioridades en

salud pública en cada una de las regiones del planeta. Esto tiene particular relevancia en distintas áreas de la salud, incluidas las enfermedades infecciosas (por ejemplo, la tuberculosis y el sarampión), varios tipos de cáncer y muchas enfermedades no transmisibles como la enfermedad cardiovascular (infarto y accidente cerebrovascular, entre otros), la diabetes y la enfermedad renal crónica.

En las predicciones sobre *las enfermedades infecciosas* para los próximos 20-25 años, estos estudios pronosticaron un descenso global en todas ellas. La efectiva vacunación para la hepatitis B y, sobre todo, la hepatitis C, así como la introducción de poderosos fármacos antivirales, redujo la importancia de estas entidades como causas de hepatopatías crónicas y cirrosis. Aunque la infección por HIV es aún un tremendo problema en algunos países africanos, en el mundo occidental, gracias a los fármacos retrovirales y a una mayor concienciación de medidas preventivas, hoy en día es considerada una enfermedad controlable y con discreta mortalidad.

Desgraciadamente, la reciente pandemia por un nuevo coronavirus ha demostrado que en medicina y en sanidad global existen acontecimientos impredecibles, con consecuencias sanitarias, sociales y económicas como nunca habían sido descritas anteriormente. Con la aparición de la pandemia de COVID-19, el mundo empezó a afrontar un cambio en la forma que veíamos la realidad, un cambio que aún continúa. El virus está reescribiendo nuestra imaginación y lo que parecía impensable se ha convertido en una realidad. Somos conscientes de que hemos entrado en un nuevo mundo, en una nueva era, mostrando nuestra debilidad como seres humanos, la fragilidad de nuestras sociedades y la necesidad de reforzar los sistemas sanitarios, la prevención de enfermedades, la

investigación biomédica y, a un nivel general, la cooperación internacional. Solo de forma global se pueden abordar problemas globales.

Frente al descenso estimado de las enfermedades infecciosas, no confirmado por la irrupción de la COVID-19, *las enfermedades crónicas*, o no comunicables, han aumentado considerablemente a lo largo de los años, en particular las enfermedades cardiovasculares, que ya son responsables de la mitad de todas las enfermedades crónicas. Esta situación es debida, en gran parte, al incremento de los factores de riesgo globales, entre los que figuran la hipertensión arterial, la obesidad/diabetes, el aumento del colesterol y la enfermedad renal, entre otros.

Comencemos por la hipertensión arterial.

La hipertensión arterial, una enfermedad bien conocida pero no diagnosticada ni tratada adecuadamente

El aumento de la tensión arterial constituye un problema de salud pública de alcance global y un riesgo importante de padecer enfermedades cardiovasculares y renales, entre otras. Además, este riesgo aumenta con las elevaciones progresivas de la presión arterial, comenzando a partir incluso de niveles normales. La hipertensión mata en el mundo a más de 7,5 millones de personas. Durante el período 1975- 2015, el número de adultos con hipertensión aumentó de 594 millones a más de 1100 millones, sobre todo en los países con recursos medios y bajos. Aproximadamente, el 50 % de los 17,3 millones de personas que fallecen anualmente de enfermedades cardiovasculares y más de un cuarto del millón de personas por enfermedad renal crónica se atribuyeron al aumento de la tensión arterial.

Además de la alta prevalencia de la hipertensión arterial, entre los adultos constituye la razón más común de las visitas médicas y del uso de medicamentos de prescripción crónica. Aproximadamente la mitad de las personas hipertensas no tienen un control adecuado de la presión arterial.

La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión (ESC/ESH), así como las directrices del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y el Cuidado (NICE), definen la hipertensión, utilizando la medición de la presión sanguínea en el consultorio, como una presión sistólica ≥ 140 mmHg o una presión diastólica ≥ 90 mmHg en al menos tres determinaciones en varios días. Aunque aún se discuten las cifras óptimas a partir de las cuales existe beneficio clínico, unos valores de tensión inferiores a 140/90 mmHg en población general, o iguales o inferiores a 130/80 mmHg en pacientes con varios factores de riesgo, reducen de manera significativa los eventos cardiovasculares y renales. A nivel general, cada 10 mmHg de descenso en la presión sistólica reduce un 20 % el riesgo de eventos cardiovasculares.

El incremento del consumo de sal en las sociedades modernas es, en gran medida, responsable de la alta prevalencia de la hipertensión. El sodio, comúnmente consumido como cloruro de sodio (sal de mesa), es un componente habitual de nuestra alimentación. El sodio es el catión principal del líquido extracelular y funciona como el determinante osmótico en la regulación del volumen del líquido extracelular y, por lo tanto, del volumen plasmático.

La ingesta media de sodio en los adultos de Estados Unidos sigue siendo alta, aproximadamente 3,6 g/día (4,2 g/día en los hombres y 3 g/día en las mujeres), y supera el límite superior recomendado de 2,3 g/día. Los ensayos clínicos han demostrado que la reducción del

contenido de sal de las dietas típicas de Estados Unidos o del norte de Europa disminuye la presión arterial, y las guías recomiendan consumir diariamente menos de 100 mmol de sal (equivalente a 2,3 g de sodio o 5,8 g de cloruro de sodio). La reducción del sodio en la dieta por sí sola disminuye significativamente la presión arterial de las personas con hipertensión y también el aumento de la presión arterial que usualmente se produce con la edad.

El estudio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) demostró que una dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasas, incluyendo cereales integrales, aves de corral, pescado y frutos secos, y cantidades limitadas de carne roja, dulces y bebidas azucaradas, y muy reducidas de grasas saturadas, disminuye la presión arterial sistólica y diastólica, en comparación con una dieta típica consumida en Estados Unidos. La dieta DASH se recomienda en las guías nacionales e internacionales de muchos países. La restricción adicional de la sal en la dieta DASH, en el ensayo clínico DASH-Sodio, indujo una mayor reducción de la presión arterial sistólica y del riesgo de sufrir enfermedad coronaria, ictus y ataques isquémicos transitorios.

Sin embargo, la consecución de una ingesta baja, o muy baja, de sodio en el conjunto de la población plantea retos importantes, ya que la mayor parte de la ingesta diaria proviene de la sal de los alimentos procesados y no de la sal de mesa. Por lo tanto, los esfuerzos para reducir la ingesta de sodio deben depender, en última instancia, de la selección por los consumidores de alimentos bajos en sodio y, quizás más importante, de la reducción del contenido de sal en los productos elaborados por la industria alimenticia. Estas recomendaciones deberían ser aplicables a una parte importante de la población en las

sociedades occidentales, dada la alta prevalencia de la hipertensión arterial en las personas adultas y de edad avanzada.

Hipertensión arterial y péptidos vasoactivos con propiedades inflamatorias

El daño inducido por la hipertensión arterial en órganos como el corazón, cerebro y riñón, entre otros, no se debe únicamente a un tema mecánico de aumento de presión sobre los vasos, sino al posible efecto adverso que ejercen las sustancias vasoactivas que regulan la función vascular. Uno de los temas que más nos interesó en los años ochenta fue el estudio de las acciones de varios péptidos vasoactivos, más allá de su actividad presora, es decir, de su implicación en la regulación de la tensión arterial.

A mediados de la década de 1950, don Carlos Jiménez Díaz, junto con los Dres. Barreda, Molina y Alcalá, trabajando en la entonces llamada Clínica de la Concepción, habían publicado varios trabajos sugiriendo que la estimulación vagal inducía la secreción arterial de una sustancia que provocaba hipertensión arterial en perros (*Circulation*, 1954). Aunque no lograron identificar la sustancia presora, este trabajo contribuyó a asentar el concepto de que la hipertensión arterial puede ser producida por el desequilibrio de agentes vasoactivos liberados a la circulación por la pared arterial.

En 1980 Furchgott y Zawadzki identificaron una sustancia vasodilatadora proveniente del endotelio, que ocho años más tarde se identificó como óxido nítrico por Moncada y colaboradores. El Dr. Robert Furchgott recibió el Premio Nobel de Medicina en 1998 por estos estudios.

En ese mismo año, Yanagisawa y Masaki identificaron un potente péptido vasoconstrictor producido por las cé-

lulas endoteliales al que llamaron *endotelina*. Este péptido inducía en muestras de arterias coronarias una respuesta constrictora dosis dependiente y un aumento de la presión arterial cuando se inyectaba *in vivo*. También demostraron que la endotelina madura se generaba a través de un proceso proteolítico muy particular. Poco tiempo después de la publicación del trabajo de Yanagisawa, comenzamos a trabajar sobre la endotelina en la Fundación Jiménez Díaz. Con Antonio López Farré y Dulcenombre Gómez-Garre observamos que, además de su efecto vasoconstrictor, la endotelina era capaz de activar los neutrófilos incrementando el calcio citosólico, su agregación y su adhesión a células endoteliales en cultivo y en los corazones perfundidos. Estos trabajos, en alguna medida, contribuyeron a establecer una asociación entre neutrófilos, endotelina e infarto de miocardio. Con Marta Ruiz-Ortega, Dulcenombre Gómez-Garre y Raquel Largo también observamos que la endotelina tenía propiedades proinflamatorias y profibróticas, pudiendo, por lo tanto, implicarse en el daño cardiovascular. En el área renal, observamos que la administración de un antagonista de los receptores A y B de la endotelina, como el Bosentan, disminuía la proteinuria de manera muy importante y mejoraba las lesiones renales. Este trabajo fue uno de los primeros en demostrar que la endotelina estaba implicada en la génesis de la proteinuria y que sus antagonistas podían tener un papel terapéutico en la clínica. El potencial uso clínico de los antagonistas de la endotelina se ha extendido a otras situaciones clínicas como la hipertensión arterial pulmonar, la esclerosis sistémica y otras enfermedades fibrogénicas, varios tipos de cáncer, enfermedades renales y la hipertensión arterial resistente.

Otro péptido vasoconstrictor al que nuestro grupo ha dedicado particular atención es la *angiotensina II*, el pépti-

do más potente del llamado Sistema Renina Angiotensina. La angiotensina II se origina tras la conversión del angiotensinógeno hepático en angiotensina I merced al enzima renina y la conversión de esta en angiotensina II gracias a la ECA, enzima convertidor de la angiotensina. Nuestro grupo ha trabajado particularmente en la implicación de la angiotensina II en la génesis y perpetuación del daño renal y cardiovascular. En concreto, demostramos que la angiotensina II, a través de la activación del factor nuclear κB , posee un tremendo efecto proinflamatorio. También demostramos que la angiotensina II a través de la activación del TGF- β (Transforming Growth Factor) y del CTGF (Connective Tissue Growth Factor) participa en la fibrosis tisular. Los trabajos de nuestro grupo han contribuido a apoyar el concepto del efecto órgano protector de fármacos de amplio uso clínico como el Enalapril o el Losartán, más allá de sus efectos antihipertensivos.

En resumen, nuestros estudios demostraron que dos péptidos vasopresores, como la angiotensina II y la endotelina, más allá de sus efectos vasoactivos, inducen proliferación celular y la síntesis de matriz extracelular, así como efectos proinflamatorios, tanto a nivel cardiovascular como renal. Ambos péptidos tienen además potentes efectos en la reducción de la excreción de proteínas en la orina. De hecho, varios estudios de nuestro grupo sugirieron que la combinación de fármacos que bloquean las acciones de la angiotensina y la endotelina podría ser de utilidad en enfermedades renales con proteinuria intensa. En la actualidad existe varios estudios clínicos testando compuestos con propiedades duales en pacientes con enfermedades renales caracterizadas por proteinuria intensa y pérdida progresiva de la función renal.

Tabaquismo, aumento del colesterol y enfermedades cardiovasculares

El tabaquismo es responsable del 50% de todas las muertes evitables en fumadores, la mitad de las cuales se debe a enfermedades cardiovasculares. Un fumador, de por vida, tiene un 50% de probabilidades de morir a causa del tabaco, y en promedio perderá 10 años de vida. El riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares en los fumadores de menos de 50 años es cinco veces más alto que en los no fumadores. El fumador pasivo también se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Dejar de fumar es potencialmente la más eficaz de todas las medidas preventivas, con reducciones sustanciales de los infartos de miocardio o muerte.

El colesterol, el enemigo conocido pero no controlado

Un factor de riesgo cardiovascular importante en la génesis de la enfermedad cardiovascular, y en particular la enfermedad coronaria, causante de infartos de miocardio, es el *aumento del colesterol en la sangre* (hipercolesterolemia). La mejora en el descenso de las complicaciones y la mortalidad de la enfermedad cardiovascular se debe, entre otras causas, al uso generalizado de fármacos efectivos, baratos y accesibles para tratar la hipertensión arterial y el aumento del colesterol sanguíneo. El uso de las estatinas para descender los niveles plasmáticos de colesterol ha sido clave en esos efectos beneficiosos. Hace más de veinticinco años, nuestro grupo se interesó por los efectos pleiotrópicos de las estatinas, efectos que van más allá del control del colesterol. Así, observamos que la atorvastatina y simvastatina (estatinas de uso común) poseían un potente efecto antiinflamatorio, disminuyendo el número de macrófagos y citoquinas en la placa atero-

matosa. Este hecho es muy relevante, ya que, en la placa ateromatosa, los macrófagos liberan citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas, contribuyendo a la rotura de la placa y a la formación del trombo que causa infarto. Además, observamos que las estatinas eran capaces de inducir apoptosis en células de músculo liso vascular en crecimiento, remedando a lo que podría ocurrir *in vivo* en un vaso coronario con intenso crecimiento de la íntima vascular. También demostramos que las estatinas disminuían la actividad de los linfocitos T citotóxicos, implicados en la rotura de la placa. En conjunto, nuestros datos proporcionaron valiosa información adicional sobre los efectos beneficiosos de las estatinas sobre la placa ateromatosa.

Las alteraciones nutricionales como paradoja en el mundo actual. Sobrepeso y obesidad

Las alteraciones nutricionales representan una carga de enfermedad muy importante a nivel global. Conviene recordar que la *malnutrición* es aún un problema mayor en varias áreas geográficas, en particular en el África subsahariana. Otro tipo de malnutrición se está observando en las sociedades avanzadas en las que 1 de cada 10 ancianos está sufriendo o está en riesgo de malnutrición. En esta paradoja nutricional, las enfermedades relacionadas con la sobrenutrición, como la obesidad y la diabetes, se extienden como una verdadera pandemia, constituyendo un reto para la salud.

En un trabajo reciente se estudió la evolución del *índice de masa corporal* de 1975 a 2014 en 200 países, incluyendo un total de 19,2 millones de participantes. En los 40 años registrados, la prevalencia de obesidad global en el hombre ha pasado de 3,2% en 1975 a 10,8% en 2014,

estimándose un incremento del 18 % en 2025. Aunque el aumento de peso está ocurriendo en todos los países del mundo, es en Asia, en particular en el Medio Oriente, y en el norte de África donde se aprecian mayores cambios. Las cifras de obesidad en la mujer son aún más dramáticas, pasando del 6,4 % al 15 %, con una previsión del 21 % para el 2025. La distribución por países de mujeres obesas es muy similar a la descrita en los hombres, pero con una mayor proporción. El sobrepeso y la obesidad están relacionados con más muertes en todo el mundo que el bajo peso. En la mayoría de las regiones del mundo hay más personas obesas que con bajo peso, excepto en algunas partes del África subsahariana y Asia.

El sobrepeso y obesidad en la infancia constituye también un problema de enormes consecuencias. Según la Federación Mundial de Obesidad, en 2020, 158 millones de niños y adolescentes sufrían obesidad en el mundo, con un aumento estimado hasta los 254 millones en 2030.

El sobrepeso y la obesidad se relacionan con la riqueza y la pobreza de los países. Los países con altos ingresos tienen mayores tasas de obesidad que los países con ingresos medios y bajos. A medida que los países alcanzan mayor riqueza, también desarrollan más obesidad; por ejemplo, con el crecimiento económico de China y la India, las tasas de obesidad se han multiplicado varias veces. Paradójicamente, el sobrepeso y la obesidad también se asocian con bajos ingresos. En muchas regiones con extrema pobreza, pero también en grupos desfavorecidos de las sociedades occidentales, las personas pasan hambre y no pueden acceder a alimentos saludables asequibles. Es bien conocido que la llamada comida basura es mucho más económica pero mucho más inductora de obesidad.

En línea con el aumento de la obesidad, también se ha incrementado de manera marcada el *consumo de azúcar*,

como número de kg por individuo, en todos países industrializados. El incremento del consumo de azúcar se asoció de manera muy directa con la prevalencia de diabetes en Estados Unidos y Reino Unido. De hecho, la ingesta calórica media en Estados Unidos ha aumentado a más de 500 kcal/día, lo que supone 182500 kcal por año, unos 12-14 kg año.

Aunque en las sociedades occidentales la práctica de *ejercicio físico* y deporte está aumentando considerablemente en los últimos años, el sedentarismo ocupa aún una posición importante. Las personas sedentarias se mueven de media dos horas menos al día que las activas y gastan menos energía, por lo que son propensas a la obesidad, las enfermedades metabólicas crónicas y sus complicaciones.

Las consecuencias del sobrepeso y la obesidad para la salud son bien conocidas, siendo un importante factor de riesgo de enfermedades no transmisibles como la diabetes, enfermedades cardiovasculares (principalmente cardiopatías y accidentes cerebrovasculares) y cánceres, entre otras.

Prediabetes y diabetes, una pandemia con alta incidencia en la morbilidad, mortalidad y gasto sanitario

En nuestra sociedad el concepto de sobrepeso y obesidad está ampliamente arraigado y es de uso cotidiano. No ocurre lo mismo con una de sus primeras consecuencias adversas como es la *prediabetes*. El término *prediabetes* se utiliza para denominar a las personas con alteraciones del metabolismo de la glucosa, que incluyen elevaciones ligeras de la glucemia en ayunas (entre 100 y 125 mg/dL) o disminución de la tolerancia a la glucosa tras una sobrecarga oral, y que no cumplen los criterios de diagnóstico de la diabetes tipo 2. El concepto de prediabetes es im-

portante por su elevada prevalencia y el alto riesgo de progresión hacia la diabetes tipo 2. Además, ya existen varias anomalías metabólicas antes de la aparición de la diabetes y pueden conferir un mayor riesgo de comorbilidades y complicaciones crónicas que tradicionalmente se consideran relacionadas con la diabetes, como un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de enfermedad renal. En España, según datos del estudio Di@bet.es, un 14,8 % de la población adulta padece algún tipo de prediabetes (intolerancia a la glucosa, glucemia basal alterada o ambas).

Diagnosticar la prediabetes representa, por lo tanto, una ventana de oportunidad en la que los factores de riesgo modificables, como sobrepeso/obesidad, dieta hipercalórica e inactividad física, podrían prevenir o retrasar el desarrollo de prediabetes y diabetes tipo 2 y sus complicaciones cardiovasculares y renales. Aproximadamente el 40 % de los individuos prediabéticos desarrolla diabetes en diez años. Las personas con prediabetes también tienen un mayor riesgo de padecer trastornos microvasculares, concretamente nefropatía, neuropatía y retinopatía. Varios fármacos reductores de la glucosa, como metformina, han mostrado beneficios en la prevención de la diabetes en personas con prediabetes, aunque las recomendaciones en la práctica diaria no están aún claras y muchos sujetos con prediabetes permanecen sin recomendaciones de cambio de estilo de vida y tratamiento farmacológico.

Por este motivo, nuestro grupo participó en la elaboración y desarrollo del estudio europeo ePREDICE (Early Prevention of Diabetes Complications in People with Hyperglycemia). El objetivo principal del ensayo fue evaluar los efectos del tratamiento intensivo temprano en adultos con prediabetes con metformina, linagliptina, o su combinación a dosis fijas, más la intervención en el estilo de

vida, en comparación con el placebo y las modificaciones del estilo de vida, sobre la aparición de diabetes y de complicaciones microvasculares tempranas a nivel renal, retina y nervios periféricos, así como la identificación de nuevos biomarcadores potenciales que pudieran predecir dichas complicaciones. Desgraciadamente, la irrupción de la COVID ha retrasado la inclusión de sujetos con prediabetes en el estudio y el seguimiento adecuado. Sin embargo, el análisis de los datos basales nos ha permitido conocer la alta prevalencia de alteraciones renales en estos sujetos. Con Sebastián Mas hemos observado que el 7,6 % de los sujetos con prediabetes tenía algún grado de afectación renal, estando presente en 1 de cada 13 individuos europeos incluidos en el estudio. Estos datos refuerzan la idea de la importancia de la intervención temprana a través de medidas de modificación del estilo de vida y, eventualmente, del tratamiento farmacológico.

La creciente prevalencia de la *diabetes* y sus complicaciones se ha convertido en una carga sanitaria para las sociedades modernas y sus sistemas de salud. En la mayoría de los casos, la diabetes de tipo 2 es un proceso gradual que va precedido de estados caracterizados por alteraciones de la sensibilidad a la insulina que ya se aprecian en la prediabetes. En concordancia con las cifras de obesidad, la diabetes constituye una emergencia global, una verdadera epidemia en el siglo XXI. A nivel mundial se estima que en 2015 existían 415 millones de diabéticos con una previsión de aumento a 642 millones en 2040. Aunque Europa es la región geográfica con menos incremento esperable, las cifras son dramáticas en el Pacífico Oriental, pasando de 153 millones en 2015 a 241 millones en 2040, y aún más llamativas en el sudeste asiático. A nivel de países, el porcentaje de diabéticos es del 10,4 % en España, 12,8 % en EE. UU., 14,7 % en México y 17,6 % en Arabia Saudita.

Las complicaciones de la diabetes se observan en múltiples órganos, causando nefropatía, retinopatía, neuropatía, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica que puede llegar a la amputación de extremidades. Un estudio reciente realizado en 304136 pacientes por el National Health Survey, en Estados Unidos, ha demostrado que la diabetes representa el 12 % del total de los fallecimientos, pudiendo considerarse la tercera causa de muerte, después de las enfermedades del corazón y del cáncer. Conviene recordar que las causas más importantes de muerte en el paciente diabético son la enfermedad cardiovascular (70 %) y la enfermedad renal crónica (10 %).

La aparición de complicaciones relacionadas con la diabetes ha disminuido de manera marcada en los últimos veinte años, debido en parte al mejor reconocimiento de la enfermedad en fases más tempranas y a la mayor disponibilidad de fármacos genéricos, baratos y accesibles en gran parte del mundo. La tasa de infartos de miocardio descendió un 68 %, la del ictus y amputaciones un 52 % y un 64 % la mortalidad por hiperglucemia. Aunque el descenso también se observó en la enfermedad renal terminal, fue menos marcado (28 %). A pesar de la buena noticia de la disminución de las complicaciones, tres amenazas inciden en el incremento del número global de pacientes diabéticos, como son el crecimiento de la población, la obesidad y el envejecimiento.

Biomarcadores en sangre de enfermedad cardiovascular. En busca de El Dorado

Gracias a la adopción de modificaciones en el estilo de vida y a las terapias basadas en la evidencia, se han producido considerables avances en la reducción de la mayoría

de las enfermedades cardiovasculares en la población en general. Sin embargo, la cura de la mayoría de ellas sigue siendo incompleta y la respuesta de cada paciente al tratamiento no siempre es fácil de predecir y puede diferir de la observada en los ensayos clínicos. En claro contraste con la oncología, la validación de biomarcadores como indicadores de la eficacia y la seguridad terapéuticas en la medicina cardiovascular sigue siendo insatisfactoria. La realidad es que muy pocos biomarcadores llegan a la práctica rutinaria. El número de nuevos biomarcadores cardiovasculares aprobados en un análisis de sangre en la práctica clínica es extremadamente reducido. Las razones son diversas, pero es casi seguro que incluyen una comprensión incompleta de la compleja fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. Además, los biomarcadores para ser aceptados en la práctica clínica deben demostrar su superioridad sobre los actuales estándares de atención clínica, algo que rara vez se demuestra, y ser prácticos y extrapolables a distintas poblaciones mediante tecnologías reproducibles y validadas a un coste realista.

Nuestro grupo ha estado muy interesado en la búsqueda e identificación de nuevos biomarcadores que pudieran preluir la aparición de un evento coronario. En colaboración con el profesor Vivanco establecimos una plataforma basada en abordajes ómicos en la que estudiamos el plasma, monocitos circulantes o piezas de vaso obtenidas en determinadas cirugías en pacientes con enfermedad cardiovascular. Entre las diferentes técnicas utilizadas fue de particular interés el estudio del secretoma de las proteínas liberadas por pequeñas muestras de vasos coronarios o placas carotídeas. De los varios biomarcadores identificados, prestamos particular atención al TWEAK (Tumor necrosis factor-like wear inducer of apoptosis), un miembro de la superfamilia del TNF implicado en muchos proce-

tos fisiopatológicos, sobre todo inflamatorios. Con Luis Blanco-Colio, José Luis Martín-Ventura y Alberto Ortiz, entre otros, exploramos la implicación de TWEAK en el área cardiovascular y en el área renal. Nuestros datos han mostrado que esta citoquina es clave en la génesis y desarrollo de la placa aterosclerótica. La administración de anticuerpos anti-TWEAK en el ratón hipercolesterolémico, con o sin diabetes, redujo de manera significativa la carga aterosclerótica y el tamaño de la lesión. Esta citoquina es también clave en la génesis del fracaso renal agudo, entidad con elevada mortalidad y que aparece como complicación en muchas situaciones clínicas graves.

En colaboración con el Prof. José Tuñón, director del estudio BACS & BAMI (Biomarkers in Acute Coronary Syndrome & Biomarkers in Acute Myocardial Infarction), hemos examinado alrededor de 1000 pacientes con enfermedad coronaria estable de un total de 2740 que fueron dados de alta con diagnóstico de síndrome coronario agudo en cinco hospitales en Madrid y seguidos hasta siete años. En este grupo de pacientes con enfermedad coronaria estable hemos estudiado varios biomarcadores inflamatorios y del metabolismo mineral. Algunos de esos marcadores, solos o añadidos a otros ya en la clínica como el NT-proBNP (porción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral), fueron de utilidad en el diagnóstico de nuevos eventos cardíacos en pacientes con enfermedad coronaria estable. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales en más pacientes antes de su posible introducción en la clínica.

La enfermedad renal crónica, el enemigo desconocido

Otra situación clínica que voy a comentar es la enfermedad renal crónica, que contribuye de una manera im-

portante a la carga global de enfermedades no comunicables. La enfermedad renal crónica es actualmente una prioridad pública mundial incuestionable. La prevalencia mundial de la enfermedad renal crónica, en la estimación realizada en 2017, fue aproximadamente del 11,1 % de la población adulta, lo que equivale a un número global de 850 millones, incluyendo los 3,9 millones de personas en tratamiento renal sustitutivo (diálisis o trasplante), una cifra realmente preocupante que duplica el número estimado de personas con diabetes en todo el mundo (422 millones en 2014) y más de 20 veces mayor que el número de individuos afectados por el sida (36,9 millones en 2017). Por lo tanto, los datos muestran que las enfermedades renales son una de las más comunes en todo el mundo, siendo aún más elevada en los países en desarrollo. En 2016, esta enfermedad ocupó el puesto 13 en la lista de causas de muerte a escala mundial y se espera que en 2040 sea la quinta causa de pérdida de años de vida. En conjunto, la enfermedad renal es la tercera causa de muerte de más rápido crecimiento a nivel mundial. Este escenario contrasta con el de otras enfermedades crónicas, como las cardiovasculares y las respiratorias, cuyos efectos sobre la mortalidad están disminuyendo.

A pesar del reciente reconocimiento del impacto adverso de la enfermedad renal crónica en la salud, la magnitud y los riesgos de esta enfermedad siguen siendo muy desconocidos a nivel de la población. En Estados Unidos, una encuesta del 2016 mostró que el conocimiento de la enfermedad renal crónica en la comunidad es sustancialmente menor en comparación con otras enfermedades crónicas como la hipertensión y la diabetes. Como resultado, las autoridades sanitarias y los gobiernos de la mayoría de los países han pasado casi por alto la enfermedad renal, prestando escasa atención a su prevención a pesar

de los grandes recursos que consume la diálisis y el trasplante renal. En 2010, el impacto económico en España del tratamiento de diálisis y trasplante renal fue de unos 1 829 millones de euros.

Las enfermedades renales abarcan un amplio espectro de enfermedades con diversas etiologías, evolución clínica y gravedad funcional, desde la insuficiencia renal aguda a los distintos estadios de la enfermedad renal crónica, incluyendo diálisis y trasplante renal. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y muerte de los pacientes renales. Además, el riesgo de mortalidad aumenta progresivamente a medida que empeora la función renal. La enfermedad renal es muy frecuente en los pacientes diabéticos, alcanzando el 25-40 % al cabo de los veinte años del comienzo de la diabetes. Además, la diabetes es la causa más importante de enfermedad renal terminal requiriendo diálisis, representando un 44 % del total, seguida por la hipertensión en un 28 %.

En este contexto, aunque el tratamiento médico de la diabetes y sus complicaciones ha mejorado marcadamente en los últimos años, principalmente tras la introducción de los inhibidores de los SGLT2 (Sodium-glucose Cotransporter-2) y los agonistas del receptor del GLP1 (Glucagon-like peptide-1), esta enfermedad aún constituye una necesidad no cubierta en el cuidado de la salud pública. En los últimos veinte años nuestro grupo ha estudiado los mecanismos implicados en la génesis del daño renal y su progresión, en particular en la diabetes. Empleando diversos modelos experimentales demostramos que la inflamación y el estrés oxidativo, inducidos en parte por los niveles elevados de la glucemia y sus metabolitos, juegan un papel importante en el daño renal y que su modulación podría tener valor terapéutico.

La inflamación crónica, el sustrato de muchas enfermedades crónicas

La inflamación desempeña un papel importante en la génesis de muchas enfermedades como las cardiovasculares, renales, hepáticas, intestinales, autoinmunes y muchas otras. Podríamos decir que la llamada *inflamación crónica de bajo grado* acompaña a la mayoría de las enfermedades humanas. Las citoquinas son las moléculas responsables, en gran medida, de la reacción inflamatoria. Las células activadas en la zona u órgano dañado liberan citoquinas, proteasas y especies reactivas del oxígeno atrayendo adicionalmente más células inflamatorias. La hipoxia tisular generada contribuye a la aparición de angiogénesis, elemento clave en algunas complicaciones como la retinopatía diabética. La pandemia por COVID-19 ha puesto en conocimiento del gran público términos como el de *tormenta de citoquinas*, reacción inmunitaria grave por la que el cuerpo libera de manera aguda y rápida una enorme cantidad de citoquinas que, aunque constituyen una reacción de respuesta fisiológica, cuando es excesiva puede inducir fracaso de múltiples órganos y la muerte del individuo.

Nuestro grupo, en particular con Carmen Gómez-Guerrero, Juan Antonio Moreno y Lucas Ríos Opazo, ha estado interesado en los últimos veinticinco años en el estudio del papel de citoquinas y especies reactivas de oxígeno en la génesis de enfermedades cardiovasculares, renales y en las complicaciones de la diabetes. Demostramos que la inflamación es clave en la rotura de la placa aterosclerótica, causa primordial de la aparición del infarto de miocardio o cerebral. En varios estudios experimentales, observamos que la inhibición específica de ciertas citoquinas y factores de transcripción, o tratamientos far-

macológicos con compuestos de acción antiinflamatoria más amplia, consigue disminuir la inflamación de la lesión ateromatosa y la estabilidad de la placa, adquiriendo un fenotipo menos propenso a la rotura. Resultados parecidos obtuvimos en diversos modelos de daño renal, incluida la nefropatía diabética. En conjunto, nuestros datos apoyan la tesis de que el tratamiento antiinflamatorio puede contribuir a disminuir el riesgo residual de progresión de la enfermedad, que es aquel que queda tras el tratamiento estándar en la práctica clínica.

Además, también prestamos atención a la modulación de *señales intracelulares implicadas en la reacción inflamatoria*, tan importantes como NF- κ B y la vía JAK/STAT, entre otras. En nuestro grupo, Carmen Gómez-Guerrero ha desarrollado diversos inhibidores peptídicos para ambas vías, aunque hoy solo les voy a mencionar brevemente resultados obtenidos en la modulación de la vía JAK/STAT. La vía de la Janus quinasa/transductor de señal y activador de la transcripción (JAK/STAT) es una de las más importantes implicadas en el desarrollo y progresión de múltiples enfermedades inflamatorias. Conviene recordar que las citoquinas y las señales intracelulares que inducen son claves en nuestros mecanismos de defensa. Solamente cuando la respuesta es excesiva o permanece activada durante mucho tiempo, puede provocar daño tisular e incluso la muerte. El ejemplo que más viene a la mente en estos días es la destrucción pulmonar y la agresión a varios órganos vitales provocada por la tormenta de citoquinas durante la COVID-19. Por lo tanto, todas estas señales intracelulares están estrechamente reguladas.

Entre los diferentes mecanismos implicados en la regulación negativa de JAK/STAT, la familia de proteínas supresoras de la señalización de citoquinas (SOCS) se propuso como una nueva diana en el tratamiento de mu-

chas enfermedades, incluida la diabetes y sus complicaciones, como la enfermedad cardiovascular, la nefropatía y la retinopatía. En varios estudios, evaluamos el efecto de una serie de *péptidos miméticos de SOCS1* (Suppresors Of Cytokine Signaling1), que mimetizan la región inhibitoria de la quinasa y con buena penetración celular a través de una cola lipídica, en varios modelos experimentales de *nefropatía* en animales con diabetes tipo 1 y tipo 2. Los resultados fueron muy positivos en todos los modelos estudiados. En resumen, el tratamiento de ratones diabéticos con el péptido mimético de SOCS1 administrado por vía sistémica disminuyó significativamente la pérdida de albúmina por la orina hasta en un 50% (superior a la mayoría de los tratamientos vigentes), el daño glomerular y tubulointersticial, y el infiltrado inflamatorio. Un beneficio adicional fue también su *efecto protector a nivel vascular*. En varios modelos de *aterosclerosis*, que asemejan en algunos aspectos a la enfermedad humana, observamos que el péptido mejoró la composición de la placa ateromatosa proporcionando características de placa estable y, por lo tanto, menos susceptible a su rotura y a la aparición de isquemia cardíaca.

Otro posible uso clínico del péptido mimético de SOCS 1 es en la prevención y tratamiento de la retinopatía diabética. La *retinopatía diabética* puede conducir a ceguera en el 75% de los individuos que padecen diabetes durante más de veinte años. Hoy es conocido que en estadios iniciales de la diabetes existe ya neurodegeneración retiniana y un cierto componente de inflamación. La aparición posterior de complicaciones como edema macular, proliferación de neovasos y hemorragias puede limitar seriamente la visión y las terapias actuales suelen ser bastante agresivas y no siempre inducen mejorías sustanciales. Teniendo en cuenta que la vía JAK/STAT está cróni-

camente activada en la retinopatía diabética, abordamos el estudio del efecto terapéutico potencial del péptido de SOCS mediante aplicación tópica ocular en dos modelos experimentales de retinopatía diabética en fase inicial. Los resultados fueron muy positivos, observando una prevención de la neurodegeneración, la inflamación y la presencia de edema macular y hemorragias. Potencialmente, nuestro compuesto podría emplearse en fases iniciales de la retinopatía diabética, es fácil de administrar en forma de colirio y los estudios realizados hasta el momento muestran ausencia de efectos sistémicos adversos.

En resumen, nuestros estudios mostraron por primera vez que la administración mediante péptidos miméticos de la proteína SOCS1, para controlar la vía de señalización JAK/STAT, retrasa la aparición de tres complicaciones de la diabetes de gran impacto clínico y social como son las lesiones renales, retinianas y vasculares. Los péptidos y sus indicaciones están patentados y aceptados en la mayoría de los grandes países y están en fase de desarrollo preclínico con esperanzas de que puedan pasar a fases clínicas en los próximos años.

Expectativas de vida, sistemas sanitarios y desigualdades sociales

El estudio de la predicción de la mortalidad futura y las expectativas de vida es de gran importancia para establecer planes adecuados que sirvan de guía a los servicios de salud pública y sociales. En un estudio reciente realizado en 35 países industrializados, se demostró que Corea del Sur es el país con mayor expectativa de vida, en gran medida como consecuencia de las *mejoras económicas y sociales*, incluida la *educación*, y la *nutrición* durante la infancia y adolescencia, implementadas hace unas décadas.

Posee el índice de masa corporal y los valores de tensión arterial más bajos de la mayoría de los países desarrollados, habiendo reducido marcadamente el número de fumadores. Además, Corea del Sur, junto con Japón, tiene uno de los índices más bajos de desigualdad en la salud, lo que revierte en la disminución de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y cáncer. Otros países con alta proyección de expectativa de vida, incluida España, se están beneficiando de excelentes sistemas sanitarios públicos y mejora de su estructura social.

Las desigualdades en los sistemas sanitarios y desigualdades sociales influyen negativamente en las expectativas de vida. Entre los países con perspectivas menos optimistas destaca Estados Unidos, cuya expectativa de vida al nacer es ya más baja que en la mayoría de los países económicamente avanzados, y este descenso se estima continuará para el 2030. Tiene además la mortalidad materna e infantil más alta de los países desarrollados, así como la mayor tasa de homicidios e índice de masa corporal. Estados Unidos es el único país de la OCDE sin cobertura sanitaria universal. Estos datos nos indican una vez más que las expectativas de vida saludable de los países depende no solo de su riqueza, sino de sus políticas sociales y sanitarias, entre otras.

Capitanes de nuestra salud y destino

Como es sabido, el abordaje y la elaboración de un programa de salud pública es complejo e implica a diversas instituciones gubernamentales, sanitarias y sociales. Obviamente, la riqueza de un país, las rentas disponibles, la educación y el compromiso con la investigación y la ciencia son elementos cruciales. Pero ¿cuál debe ser la implicación de los ciudadanos a nivel personal en la consecución de objetivos para una mejor salud, prevención de

enfermedades modificables y, finalmente, una vejez más saludable a nivel físico y mental? En mi opinión, los ciudadanos deberían participar activamente en la consecución de estos objetivos, comenzando desde edades tempranas con un mejor conocimiento de aquellas actuaciones que pueden tener implicaciones negativas sobre nuestra salud inmediata y a largo plazo, limitando o acortando marcadamente nuestras expectativas de vida. Para ello, comentaremos brevemente aquellas situaciones susceptibles de ser prevenibles en el contexto de las enfermedades tratadas en este texto.

La diabetes, la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica son enfermedades silentes, invisibles y que raramente producen síntomas, sobre todo al inicio. Las enfermedades cardiovasculares constituyen el eslabón final de las entidades mencionadas anteriormente y la principal causa de mortalidad. Un porcentaje importante de pacientes con cada una de estas enfermedades permanece sin diagnosticar. Así ocurre en el 40 % de los hipertensos, el 50 % de los diabéticos y el 90 % de los enfermos renales crónicos. Por lo tanto, es sumamente importante *concienciar a los ciudadanos y a la sociedad* sobre estas enfermedades, así como facilitar su detección temprana. Para ello no se necesitan aparatos sofisticados, sino actuaciones bien sencillas: medir la tensión arterial, examinar los niveles en sangre de glucosa, colesterol y creatinina, y de albúmina en la orina, son aproximaciones de una enorme relevancia para un diagnóstico temprano de estas enfermedades. Obviamente, debe existir una mayor coordinación entre las autoridades sanitarias, los centros de salud de atención primaria, los servicios médicos de las escuelas y empresas, y los ciudadanos para implementar esas sencillas medidas, cuyo coste-beneficio ha sido demostrado en varios estudios.

Aunque en nuestro país se han producido tremendos avances en este terreno, y las enfermedades citadas cada vez se diagnostican más tempranamente, aún queda camino por recorrer, tanto en la adjudicación de más inversiones en medicina preventiva y centros de atención primaria como en la educación, durante la adolescencia y la etapa adulta, sobre la importancia de las medidas básicas del cuidado de la salud, la alimentación y la práctica del ejercicio físico, entre otras. Para gozar de una buena salud en la edad adulta y en la vejez, los ciudadanos deben concienciarse de la importancia de su participación en la prevención y el diagnóstico precoz de enfermedades modificables y de alta prevalencia.

Existen muchos estudios acerca de la eficacia de las *modificaciones del estilo de vida* en la prevención y tratamiento de la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular, entre otros. El beneficio de los cambios de estilo de vida en la prevención y reducción en la incidencia de *diabetes* en personas de alto riesgo se demostró hace ya más de veinte años en el Diabetes Prevention Program (DPP). Lo que ya está menos definido es si la intervención farmacológica, además de un cambio del estilo de vida, proporciona una reducción adicional en la prevención de la diabetes y sus complicaciones, existiendo estudios que están abordando este tema en particular.

El establecimiento de un *equilibrio energético negativo* con dietas bajas o muy bajas en calorías mejora la resistencia a la insulina en el hígado y disminuye el contenido de grasa en pocas semanas, con una estrecha relación con el grado de pérdida de peso mantenido a lo largo de los meses. *La restricción calórica* es una de las medidas más útiles en la prevención de enfermedades crónicas y el envejecimiento. Una dieta rica en frutas, verduras, cereales integrales, frutos secos, pescado y cantidades limitadas de carne roja,

grasas saturadas, dulces y bebidas azucaradas disminuye varios factores de riesgo cardiovascular, incluida la hipertensión arterial. Además, la restricción calórica disminuye el metabolismo y ralentiza el envejecimiento de las personas. Estos resultados, confirmados en estudios recientes, amplían los trabajos realizados en el pasado en muchos animales de vida corta, como gusanos, moscas y ratones, en los que la restricción calórica reduce el metabolismo y prolonga la vida.

La reducción de la cantidad diaria de sodio en la dieta a 2,3g de sodio, o 5,8g de cloruro de sodio, o menos, por sí sola disminuye significativamente la presión arterial de las personas hipertensas y el aumento de la tensión asociado a la edad, así como el riesgo de enfermedad renal y cardiovascular, incluyendo infartos de miocardio, ictus y ataques isquémicos transitorios.

La actividad física, con objetivos diarios de 10000 a 15000 pasos, junto con un programa dietético adecuado y bien planificado, logra una mayor pérdida de peso, además de los muchos beneficios del ejercicio físico frecuente.

Otro aspecto que los ciudadanos deben conocer e implicarse en la consecución de objetivos saludables es la importancia de los llamados *factores de riesgo* convencionales, que podrían explicar casi el 90% de los casos de la enfermedad cardiovascular y renal. Es bien conocido que la gran prevalencia de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares en las sociedades modernas se debe al incremento de los factores de riesgo, las dietas ricas en azúcar, sal y grasas, además de la inactividad física y el estrés, entre otros. La comparación con la dieta y el estilo de vida de las sociedades primitivas o las sociedades preindustriales proporciona datos de interés al respecto. En un estudio sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una población indígena en la selva boliviana

na cuya dieta estaba basada en frutos secos y vegetales, la caza y la pesca, se observó que el 85 % de los 705 indígenas estudiados, incluidos ancianos, no presentaban calcio coronario (como dato de enfermedad coronaria) y los restantes (15 %) tenían una puntuación (*score*) muy baja. Además, la presencia de obesidad, hipertensión o cifras elevadas de glucemia y colesterol fue muy rara en esos indígenas. Estos datos sugieren que la aterosclerosis coronaria podría evitarse en la mayoría de las personas manteniendo niveles normales de colesterol, glucosa, tensión arterial e índice de masa corporal, sumado a una actividad física importante.

La importancia de disminuir la prevalencia de alguno de los factores de riesgo sobre la incidencia de la enfermedad vascular queda demostrada con la marcada *disminución del consumo de tabaco* en la mayoría de los países económicamente desarrollados en los últimos años. El tabaquismo es responsable del 50 % de todas las muertes evitables en fumadores, la mitad de las cuales se debe a enfermedades cardiovasculares y la otra mitad a insuficiencia respiratoria y cánceres, principalmente de pulmón. Dejar de fumar es potencialmente la más eficaz de todas las medidas preventivas, con reducciones sustanciales de infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, enfermedades respiratorias y muerte.

En resumen, dado que el 60 % de las muertes globales debidas a la enfermedad cardiovascular y enfermedad renal en 2010 se atribuyó a cuatro causas metabólicas prevenibles, como la hipertensión arterial, obesidad, diabetes y colesterol elevado, poner especial énfasis en este limitado número de factores de riesgo debería ejercer un beneficio marcado sobre la mortalidad global. Los servicios sanitarios y sociales de cada país deberían implementar propuestas adecuadas para disminuir de manera im-

portante la frecuencia de esas causas en gran medida evitables, aunque la obesidad constituye una excepción por su dificultad de tratamiento. Obviamente, se necesitan medidas y decisiones más amplias y globales en la educación desde la infancia en materias de prevención en la salud, medidas económicas y recursos adicionales para el avance de la investigación biomédica y la ciencia, entre otros. Uno de los grandes retos a nivel de la salud mundial es alcanzar lo que se está ya denominando hoy en día *envejecimiento saludable*, en buenas condiciones físicas y mentales. En el cumplimiento de estos objetivos, los ciudadanos deben ser protagonistas y partícipes activos, deben ser capitanes de su salud y destino.

I am the master of my fate,
I am the captain of my soul

(*Invictus*, de William Ernest Henley, 1849-1903)

Palabras finales

Aunque mi vida profesional ha transcurrido alejada de mi tierra natal, a lo largo de los años establecimos colaboraciones de trabajo con varios médicos e investigadores de mi querida Universidad de Zaragoza, en particular con los profesores Jesús Fernando Escanero, compañero de Facultad y amigo fiel y entrañable, Manuel Guerra y Pablo Iñigo, entre otros. Quiero también expresar mi homenaje y recuerdo al profesor Luis Hernando, fundador del Servicio de Nefrología e Hipertensión de la Fundación Jiménez Díaz, mi gratitud a los médicos y enfermeras, pasados y presentes, por su excelente labor en el cuidado de los pacientes y, especialmente, a los jóvenes investigadores que me han acompañado en estos años desde la funda-

ción de un pequeño laboratorio de nefrología hace ya más de treinta años, al moderno grupo actual dedicado a las enfermedades renales, cardiovasculares y diabetes. Verlos volar por sí solos dirigiendo sus propios grupos constituye una de las grandes satisfacciones que se pueden tener a estas alturas de la vida.

También, mi reconocimiento a la Fundación Jiménez Díaz y la Universidad Autónoma de Madrid, que han sido mis dos hogares durante tantos años, y a todas las instituciones públicas y privadas que nos han ayudado a lo largo de este tiempo, en particular la Fundación Conchita Rábago, alma de la investigación en nuestra institución y sin la cual la Fundación Jiménez Díaz no hubiera sido la misma.

Mi agradecimiento, por último, al Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) que nos ha permitido ampliar nuestras investigaciones sobre la diabetes y sus complicaciones.

Para terminar, unos consejos a los estudiantes, a los jóvenes médicos y jóvenes investigadores. Quisiera deciros que sois afortunados por haber elegido esta profesión que os permite hacer un trabajo de una gran responsabilidad e implicación social, así como perseguir vuestros sueños de continua progresión en el aprendizaje. Sed entusiastas, nunca os deis por vencidos, seguid siempre vuestros sueños e intentad ser felices.

Gracias a todos ustedes por su presencia en este acto tan entrañable para mí. Gracias de nuevo.