



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



SECRETARÍA GENERAL
SECCIÓN DE PROTOCOLO

Lectio de D. Roberto Romero en su ceremonia de investidura como como Doctor Honoris Causa por la Universidad de Salamanca

Excmo. Señor Rector Magnifico

Ilustres Miembros del Claustro de Doctores

Ilustre Decano de la Facultad de Medicina, Doctor Francisco Javier García Criado

Profesor Doctor Ángel García Sánchez, mi padrino

Autoridades y Profesores

Estudiantes

Señoras y Señores

En nombre de mi familia y del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, y en el mío propio, agradezco profundamente este gran honor que me otorga la prestigiosa Universidad de Salamanca.

Para un hijo del nuevo mundo, América, no existe un reconocimiento más alto que ser entendido por una universidad del viejo mundo. Si esa universidad es la más antigua de todo Iberoamérica conocida tanto por su compromiso como por la libertad del pensamiento, excelencia académica, y cuna de líderes y pensadores, este acto adquiere dimensiones inigualables.

Ángel, mi padrino, gracias por tu presentación, ejemplo, inspiración, contribuciones médicas y científicas, y tu respaldo. Hoy celebro la colaboración

que comenzamos en 2017 en el área de corioamnionitis clínica y los manuscritos en los que estamos trabajando. Tus conocimientos en Ciencias Médicas, y en particular, en patología obstétrica nos han enriquecido y añaden profundidad a nuestro trabajo.

A la Dra. Elena García Sánchez, con quien comparto la pasión por la salud de la mujer, también le agradezco su apoyo.

Al Dr. José Luis Marcello y Barriada, Profesor de Geografía y Política, a quien admiro profundamente y quien me introdujo a las tradiciones académicas de la Universidad de Salamanca, ¡muchas gracias!

¡Mi héroe es el hombre descubridor!

Daniel Boorstin, quien fue director de la biblioteca del Congreso de los Estados Unidos, comienza su libro “Los descubridores” con las siguientes palabras:

«El mundo que vemos del oeste literario, las vistas del tiempo, la tierra, los océanos, los cuerpos celestes y nuestros propios cuerpos, las plantas y los animales, la historia y las sociedades humanas, pasadas y presentes, fueron abiertos para nosotros por innumerables hombres y mujeres con el espíritu de Cristóbal Colón.»

«Los descubrimientos se convirtieron en episodios de biografía, impredecibles como el nuevo mundo que los descubridores abrieron para las generaciones futuras.»

«Los obstáculos que enfrentaron los descubridores —las ilusiones de conocimiento— son también parte de esa rica historia. Porque sólo en el contexto olvidado del pasado, del aparente sentido común y los mitos de aquellos tiempos, podemos comenzar a entender la gallardía, la audacia, la imaginación y los impulsos heroicos de los grandes descubridores.»

Mis palabras hoy serán acerca de los descubrimientos en medicina y ciencia y no es una presentación convencional.

La característica esencial que distingue la materia viva de los objetos inanimados, es la capacidad de reproducción. Este Doctorado Honoris Causa es implícitamente un reconocimiento a las disciplinas que velan por la reproducción humana y en particular al cuidado de la mujer embarazada.

Hoy quiero reflexionar con ustedes acerca de la naturaleza del embarazo humano, que en la actualidad es conceptualizado como el periodo de tiempo más crítico para determinar el estado de salud y enfermedad para el resto de la vida.

De todas las disciplinas médicas, la Obstetricia es la única que vela por la salud de dos pacientes: la madre y el Ser en estado de desarrollo: el embrión o feto, quien fue invisible durante siglos hasta hace 50 años.

Los avances tecnológicos, y en particular el ultrasonido, han permitido apreciar la complejidad y el misterio del desarrollo humano intrauterino. Hoy es posible observar la anatomía, dimensiones, funciones fisiológicas como el parpadeo, y

también las emociones, antes del nacimiento. No solamente una sonrisa, como en este caso, sino también el dolor.

La viviparidad representa la innovación más asombrosa y el desafío más grande en la historia de la evolución biológica. Ha requerido la creación de un nuevo órgano, la placenta, que funciona como el pulmón, riñón y sistema nutricional, endocrino e inmunológico del feto.

A primera vista parecería que la travesía en el vientre materno es segura y simple. Sin embargo, después de la fertilización, la probabilidad de que este cigoto resulte en un recién nacido es solamente el 28%. Cuando el desarrollo nos lleva a un estado embrionario, y este es un embrión humano en la semana 12, la probabilidad de nacer vivo mejora y es más del 95%. En esta travesía de la gestación, el feto crece y se desarrolla hasta llegar a las 40 semanas para lograr a un recién nacido a término normal. Un aspecto único de la gestación es que incluye a dos seres genéticamente diferentes, que deben coexistir pacíficamente para que se logre un embarazo a término y normal.

Los intereses del feto y la madre no son idénticos. Por ejemplo, el feto debe formar su propia sangre y toma el hierro que necesita de la madre. Toma también otros nutrientes, sin importarle el estado de nutrición o malnutrición materna. En este sentido, el feto es un parásito efectivo y toma lo que necesita sin pedir permiso. La relación óptima entre la madre y el feto es cooperativa y se logra, en gran medida, por altruismo materno. Lo que lleva a un balance de los intereses maternos y fetales. Este equilibrio puede romperse cuando circunstancias hostiles crean conflicto entre los intereses maternos y fetales.

Hemos propuesto una teoría unificadora de la Obstetricia en la que las complicaciones del embarazo, llamados los Grandes Síndromes Obstétricos, como parto prematuro o la restricción del crecimiento fetal, representan las manifestaciones clínicas de un proceso mal adaptativo. Un concepto al que regresaré en un momento.

Este es un recién nacido prematuro. Sus órganos no han alcanzado el grado de madurez necesario para subsistir sin apoyo médico en el ambiente extrauterino. Por ejemplo, la inmadurez pulmonar es la causa de esta dificultad respiratoria, la complicación más frecuente de niños prematuros. Esta inmadurez puede afectar otros órganos como el cerebro, el intestino, los ojos y los oídos. La prematuridad es una tragedia que afecta aproximadamente al 10% de los embarazos y hay 15 millones de niños prematuros nacidos anualmente en el mundo.

En 1976, cuando inicié mi entrenamiento en la Universidad de Yale, el tratamiento de la amenaza de parto prematuro era la administración de medicamentos para detener las contracciones uterinas. El paradigma era que el útero se había despertado prematuramente, comenzado a contraer, y el tratamiento lógico era detener las contracciones para evitar el parto. Sin embargo, este tratamiento no ha sido efectivo: Era una ilusión del conocimiento. Y me pregunté: ¿Qué causaba estas contracciones uterinas prematuras? Esto me llevó a proponer que un insulto que causa conflicto entre los intereses maternos y fetales puede causar el parto prematuro.

El feto vive en un ambiente estéril, sin bacterias. En ciertas circunstancias el tapón mucoso del cuello cervical se pierde y bacterias normalmente presentes en el tracto genital inferior pueden ganar acceso al polo inferior del útero, cruzan las membranas e invaden la cavidad amniótica. Empleando la amniocentesis para

estudiar el líquido amniótico concluimos que uno de cada cuatro niños prematuros nace de una madre con infección intra-amniótica, pero la madre no presenta ningún síntoma o signo de infección. La única manifestación, son las contracciones uterinas prematuras o la ruptura de membranas.

El sistema inmunológico batalla contra la infección a través de una infantería de células blancas que ingieren y destruyen a las bacterias. La mujer embarazada con una placenta infectada tiene un mecanismo de defensa que consiste en iniciar las contracciones uterinas para que ocurra el parto y logre liberarse de la infección. En este caso, el interés materno priva sobre el interés fetal y esto resulta en un nacimiento prematuro. El cálculo implícito es que el parto prematuro es un mecanismo de defensa materno con valor de supervivencia. Desde el punto de vista evolutivo, la madre al liberarse de la infección sobrevive y mantiene su capacidad de reproducción para el futuro.

Unos de los descubrimientos que hicimos fue que el mecanismo del trabajo de parto prematuro, en el contexto de infección, es iniciado por mediadores inflamatorios que participan en la defensa del organismo contra bacterias, el sistema inmunológico. Descubrimos que la interleucina 1, una citocina que es producida en la cavidad amniótica, induce la producción de prostaglandinas que causan el trabajo de parto. Este es un ejemplo extraordinario de eficiencia biológica: las moléculas usadas por el sistema inmunológico para defendernos en contra de la infección bacteriana, son también usadas en un contexto diferente para iniciar el trabajo de parto prematuro.

Uno de los retos clínicos que enfrentamos, fue diagnosticar infección e inflamación rápidamente, y desarrollamos pruebas rápidas para este diagnóstico en 10 minutos.

El siguiente paso fue el tratamiento. El concepto tradicional ha sido que una infección intrauterina no puede tratarse y que la única solución es la aceleración del parto. Este año hemos reportado que en un grupo de pacientes con infección intrauterina pueden ser tratadas con antibióticos con éxito en el 60% de los casos.

En algunas circunstancias, las bacterias en la cavidad amniótica pueden invadir al feto. Por ejemplo, durante el curso de la respiración fetal, las bacterias entran al pulmón e inducen una respuesta inflamatoria sistémica que es representada por un cambio de color del feto a rojo. Durante el curso de este proceso inflamatorio, el cerebro fetal puede ser afectado, lo que lleva a destrucción del tejido cerebral, representado por los círculos blancos. Estas lesiones dañan las fibras motoras, lo cual resulta en la condición conocida como parálisis cerebral.

Este es un niño que nació prematuramente con infección intrauterina, que tiene dificultades para caminar por la espasticidad de los miembros inferiores. La parálisis cerebral es una enfermedad para la cual no hay tratamiento efectivo. Nuestro equipo de investigación ha usado nanotecnología para tratar neuro-inflamación en el momento del nacimiento.

Esta ilustración presenta años de investigación. Hemos usado dendrímeros, que son nanopartículas conjugadas con agentes anti-inflamatorios como N-acetil-cisteína. Estas nanopartículas son inyectadas intravenosamente y demostramos que llegan al cerebro neonatal, donde son descargadas y reducen la neuro-inflamación. Este es un conejo recién nacido que no ha sido expuesto a productos bacterianos, este conejo puede caminar normalmente. El segundo, es un recién nacido que fue expuesto a productos bacterianos en útero, y como pueden ver, prácticamente no puede caminar. Esto es un modelo animal de parálisis cerebral. El tercero, es un recién nacido que fue expuesto a productos bacterianos que no

puede caminar y fue tratado con nanopartículas. Cinco días más tarde, el conejo ha recuperado su función motora y si no lo hubiéramos agarrado, hubiera escapado de la celda de investigación.

En tres décadas, hemos identificado: una causa de parto prematuro importante, los microorganismos que lo causan, su origen, los mecanismos inmunológicos, generado pruebas diagnósticas, y demostrado que estas infecciones se pueden tratar con la selección apropiada de la paciente. También, hemos identificado una condición nueva en la cual el feto tiene inflamación sistémica y hemos desarrollado la base experimental para el tratamiento y prevención de una enfermedad que parecía sin esperanza de cura, la parálisis cerebral.

Esta imagen es de Eduardo Jenner e ilustra lo que yo considero la lección más importante en la medicina: Prevención e inmunización.

Estas son las causas del síndrome de parto prematuro que publicamos en el dos mil catorce. Una de ellas es la disminución del efecto de la progesterona y está relacionada con alteraciones del cuello uterino. La progesterona es esencial para el mantenimiento del embarazo, y cuando esta hormona se bloquea en el último trimestre, lleva al inicio del trabajo de parto.

El cuello uterino es también esencial para mantener el embarazo. Un cuello largo protege contra trabajo de parto prematuro. Un cuello corto predispone al parto prematuro. Nuestro equipo condujo un estudio donde mujeres embarazadas recibieron placebo o progesterona en forma aleatoria. Este estudio internacional incluyó 44 centros alrededor del mundo. El tratamiento con progesterona vaginal disminuyó:

1. La frecuencia de parto prematuro antes de las 33 semanas, en un 42 por ciento
2. El síndrome de dificultad respiratoria, en un 52 por ciento
3. El uso de ventilación mecánica, en un 34 por ciento
4. La morbilidad y mortalidad neonatal, en un 43 por ciento

Esta estrategia puede reducir los gastos de salud en un estimado de 500 millones de dólares por año en los Estados Unidos.

Nada de esto hubiera sido posible sin las contribuciones de mis colaboradores y discípulos en todos los rincones del mundo.

La reproducción humana se ha convertido en la tierra incógnita en medicina y biología. Hoy, la universidad de Salamanca, no solo me reconoce a mí, sino también la importancia de la reproducción humana en el siglo XXI.

Excelentísimo Señor rector, Doctor Ricardo Rivero Ortega, al claustro de profesores, al ilustre decano de la facultad de Medicina, Doctor Francisco Javier García Criado, a mi padrino Ángel José García Sánchez, con las fuerzas vivas de esta universidad y sus intelectuales y líderes.

Esta distinción que me otorgan es un honor y un compromiso, y así, en la memoria de mis padres, familia, y el legado científico que represento, hago un compromiso solemne de solidaridad y lealtad con todos ustedes.